






ARYLSULFONYLAMINO HYDROXAMIC ACID DERIVATIVES**Publication number:** WO9627583**Publication date:** 1996-09-12**Inventor:** ROBINSON RALPH P (US); RIZZI JAMES P (US)**Applicant:** PFIZER (US); ROBINSON RALPH P (US); RIZZI JAMES P (US)**Classification:**

- International: C07D295/18; A61K31/18; A61K31/40; A61K31/44; A61K31/445; A61K31/495; A61K31/535; A61K31/5375; A61P1/02; A61P9/00; A61P17/00; A61P29/00; A61P31/04; A61P35/00; A61P37/04; A61P43/00; C07C311/29; C07D207/12; C07D213/40; C07D213/75; C07D241/08; C07D295/185; A61K31/18; A61K31/40; A61K31/44; A61K31/445; A61K31/495; A61K31/535; A61K31/5375; A61P1/00; A61P9/00; A61P17/00; A61P29/00; A61P31/00; A61P35/00; A61P37/00; A61P43/00; C07C311/00; C07D207/00; C07D213/00; C07D241/00; C07D295/00; (IPC1-7): C07C311/29; A61K31/18; A61K31/40; A61K31/44; A61K31/495; A61K31/535; C07D213/56; C07D295/18



- European: C07C311/29; C07D207/12; C07D213/40B; C07D241/08; C07D295/18B1F

Application number: WO1996US02679 19960307**Priority number(s):** US19950401049 19950308**Also published as:**

 EP0813520 (A1)
 FI973613 (A)
 EP0813520 (A0)
 BR9607362 (A)
 EP0813520 (B1)

more >>

Cited documents:

 EP0606046
 WO9005719

Report a data error here**Abstract of WO9627583**

A compound of formula (I), wherein n, X, R<3>, R<4> and Ar are as defined above, useful in the treatment of a condition selected from the group consisting of arthritis, cancer, tissue ulceration, restenosis, periodontal disease, epidermolysis bullosa, scleritis and other diseases characterized by matrix metalloproteinase activity, AIDS, sepsis, septic shock and other diseases involving the production of TNF.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-501910

(43) 公表日 平成11年(1999) 2月16日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I	
C 0 7 C 311/29		C 0 7 C 311/29	
A 6 1 K 31/18	ABD	A 6 1 K 31/18	ABD
	ACK		ACK
	ADA		ADA
	ADZ		ADZ
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 71 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平8-526918	(71) 出願人	ファイザー・インコーポレーテッド
(86) (22) 出願日	平成8年(1996) 3月7日		アメリカ合衆国ニューヨーク州10017, ニューヨーク, イースト・フォーティセカンド・ストリート 235
(85) 翻訳文提出日	平成9年(1997) 9月5日	(72) 発明者	ロビンソン, ラルフ・ビー
(86) 国際出願番号	P C T / U S 9 6 / 0 2 6 7 9		アメリカ合衆国コネチカット州06335, ゲールズ・フェリー, フライアー・タック・ドライブ 30
(87) 国際公開番号	W O 9 6 / 2 7 5 8 3	(72) 発明者	リッツィ, ジェームズ・ビー
(87) 国際公開日	平成8年(1996) 9月12日		アメリカ合衆国コネチカット州06335, ウォーターフォード, デヴォンシャー・ドライブ 34
(31) 優先権主張番号	0 8 / 4 0 1, 0 4 9	(74) 代理人	弁理士 社本 一夫 (外4名)
(32) 優先日	1995年3月8日		最終頁に続く
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

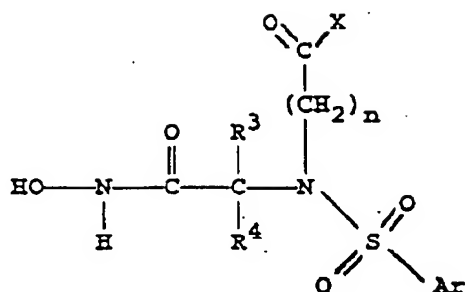
(54) 【発明の名称】 アリールスルホニルアミノヒドロキサム酸誘導体

(57) 【要約】

関節炎、癌、組織潰瘍、再狭窄、歯周疾患、表皮水泡症、強膜炎その他の、マトリックスメタロプロテイナーゼ活性を特色とする疾患、エイズ、敗血症、敗血症性ショックその他の、TNF産生を伴う疾患よりなる群から選ばれる状態の処置に有用な式 (I) の化合物 (式中、n、X、R¹、R⁴およびA r は前記に定めたものである)。

【特許請求の範囲】

1. 次式の化合物：



I

またはその薬剤学的に許容しうる塩類：

{式中、

nは1～6であり；

Xはヒドロキシ、(C₁～C₆)アルコキシまたはNR¹R²であり、

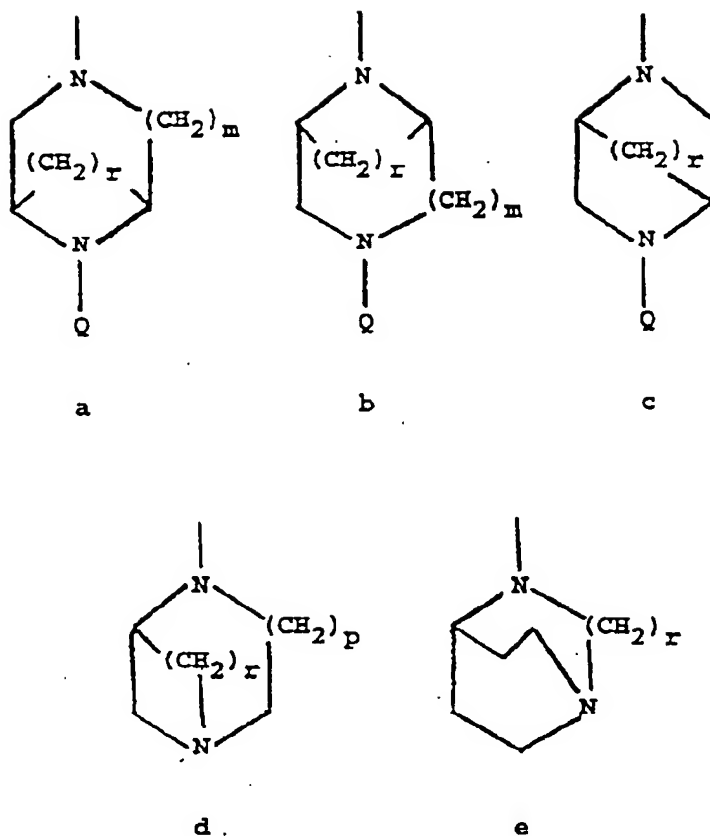
ここでR¹およびR²はそれぞれ独立して以下のものよりなる群から選ばれ：水素、(C₁～C₆)アルキル、ピペリジル、(C₁～C₆)アルキルピペリジル、(C₆～C₁₀)アリールピペリジル、(C₅～C₉)ヘテロアリールピペリジル、(C₆～C₁₀)アリール(C₁～C₆)アルキルピペリジル、(C₅～C₉)ヘテロアリール(C₁～C₆)アルキルピペリジル、(C₁～C₆)アシルピペリジル、(C₆～C₁₀)アリール、(C₅～C₉)ヘテロアリール、(C₆～C₁₀)アリール(C₁～C₆)アルキル、(C₅～C₉)ヘテロアリール(C₁～C₆)アルキル、(C₆～C₁₀)アリール(C₆～C₁₀)アリール、(C₆～C₁₀)アリール(C₆～C₁₀)アリール(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル(C₁～C₆)アルキル；R⁵(C₂～C₆)アルキル、(C₁～C₅)アルキル(CHR⁵)(C₁～C₆)アルキル[これらにおいてR⁵はヒドロキシ、(C₁～C₆)アシルオキシ、(C₁～C₆)アルコキシ、ピペラジノ、(C₁～C₆)アシルアミノ、(C₁～C₆)アルキルチオ、(C₆～C₁₀)アリールチオ、(C₁～C₆)アルキルスルフィニル、(C₆～C₁₀)アリールスルフィ

ニル、(C₁～C₆)アルキルスルホキシル、(C₆～C₁₀)アリールスルホキシル、アミノ、(C₁～C₆)アルキルアミノ、((C₁～C₆)アルキル)₂アミノ、(C₁～C₆)アシルピペラジノ、(C₁～C₆)アルキルピペラジノ、(C₆～C₁₀)アリール(C

$(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペラジノ、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノまたはピロリジノである]; $R^6(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_5)$ アルキル $(CHR^6)(C_1 \sim C_6)$ アルキル[これらにおいて R^6 はピペリジル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペリジル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールピペリジル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペリジル、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリールピペリジルまたは $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペリジルである]; ならびに $CH(R^7)COR^8$ [ここで R^7 は水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールチオ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルフィニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールスルフィニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルホニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールスルホニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $((C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ) $_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $R^9R^{10}NCO(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $R^9OCO(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、これらにおいて R^9 および R^{10} はそれぞれ独立して水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルよりなる群から選ばれ; R^8 は $R^{11}O$ または $R^{11}R^{12}N$ であり、これらにおいて R^{11} および R^{12} はそれぞれ独立して水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルよりなる群から選ばれる];

あるいは R^1 と R^2 、または R^9 と R^{10} 、または R^{11} と R^{12} は一緒になって、アゼチジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アシルピペラジニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペラジニル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールピペラジニル、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリールピペラジニル、または以下の

ものよりなる群から選ばれる架橋ジアザピシクロアルキル環:



[式中、

r は 1、2 または 3 であり；

m は 1 または 2 であり；

p は 0 または 1 であり；そして

Q は水素、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アシルである]

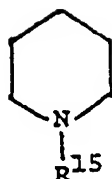
を形成してもよい；

R^3 および R^4 はそれぞれ独立して以下のものよりなる群から選ばれ：水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル (ジフルオロメチレン)、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル (ジフルオロメチレン) $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテ

ロアリール、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキ

ル、(C₃~C₆)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アシルオキシ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルキル、ピペラジニル(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アシルアミノ(C₁~C₆)アルキル、ピペリジル、(C₁~C₆)アルキルピペリジル、(C₆~C₁₀)アリール(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルキル、(C₅~C₉)ヘテロアリール(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキルチオ(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₀)アリールチオ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキルスルフィニル(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₀)アリールスルフィニル(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキルスルホニル(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₀)アリールスルホニル(C₁~C₆)アルキル、アミノ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキルアミノ(C₁~C₆)アルキル、((C₁~C₆)アルキルアミノ)₂(C₁~C₆)アルキル；R¹³CO(C₁~C₆)アルキル [ここでR¹³はR²⁰OもしくはR²⁰R²¹Nであり、これらにおいてR²⁰もしくはR²¹はそれぞれ独立して水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₀)アリール(C₁~C₆)アルキルもしくは(C₅~C₉)ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキルよりなる群から選ばれる]；またはR¹⁴(C₁~C₆)アルキル [ここでR¹⁴は(C₁~C₆)アシルピペラジノ、(C₆~C₁₀)アリールピペラジノ、(C₅~C₉)ヘテロアリールピペラジノ、(C₁~C₆)アルキルピペラジノ、(C₆~C₁₀)アリール(C₁~C₆)アルキルピペラジノ、(C₅~C₉)ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキルピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、ピペリジル、(C₁~C₆)アルキルピペリジル、(C₆~C₁₀)アリールピペリジル、(C₅~C₉)ヘテロアリールピペリジル、(C₆~C₁₀)アリール(C₁~C₆)アルキルピペリジル、(C₅~C₉)ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキルピペリジルもしくは(C₁~C₆)アシルピペリジルである]；

あるいはR³とR⁴またはR²⁰とR²¹は一緒になって(C₃~C₆)シクロアルキル、オキサシクロヘキシル、チオシクロヘキシル、インダニルもしくはテトラリニル環、または次式の基：



[式中、 R^{15} は水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アシル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルホニルである]を形成してもよく；そして

Ar は $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $((C_1 \sim C_6)アルコキシ)_2(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールオキシ、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリールオキシ、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $((C_1 \sim C_6)アルコキシ)_2(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールオキシ、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリールオキシ、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリールであり；

ただし R^1 または R^2 のうちいずれか一方が $CH(R^7)COR^8$ (ここで R^7 および R^8 は前記に定めたものである)である場合は、 R^1 または R^2 のうち他方は水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたはベンジルである}。

2. n が2である、請求項1記載の化合物。

3. Ar が4-メトキシフェニルまたは4-フェノキシフェニルである、請求項1記載の化合物。

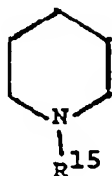
4. R^3 または R^4 のうちいずれか一方が水素でない、請求項1、2または3のいずれか1項記載の化合物。

5. n が1であり、かつ R^1 または R^2 が水素である、請求項1記載の化合物。

6. X がヒドロキシであり、 Ar が4-メトキシフェニルまたは4-フェノキシフェニルである、請求項4記載の化合物。

7. X がアルコキシであり、 Ar が4-メトキシフェニルまたは4-フェノキシフェニルである、請求項4記載の化合物。

8. Arが4-メトキシフェニルまたは4-フェノキシフェニルであり、かつR³とR⁴が一緒になって(C₃~C₆)シクロアルキル、オキサシクロヘキシル、チオシクロヘキシル、インダニル、または次式の基：



[式中、R¹⁵は(C₁~C₆)アシル、(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₀)アリール(C₁~C₆)アルキル、(C₅~C₉)ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキルまたは(C₁~C₆)アルキルスルホニルである]を形成した、請求項1記載の化合物。

9. nが2であり、Arが4-メトキシフェニルまたは4-フェノキシフェニルであり、R¹とR²が一緒になって、ピペラジニル、(C₁~C₆)アルキルピペラジニル、(C₆~C₁₀)アリールピペラジニルまたは(C₅~C₉)ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキルピペラジニルを形成し、かつR³もしくはR⁴のうちいずれか一方が水素でないか、またはR³とR⁴が両方とも水素でない、請求項1記載の化合物。

10. nが2であり、Arが4-メトキシフェニルまたは4-フェノキシフェニルであり、R¹が水素または(C₁~C₆)アルキルであり、R²が2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチルまたは4-ピリジルメチルであり、かつR³もしくはR⁴のうちいずれか一方が水素でないか、またはR³とR⁴が両方とも水素でない、請求項1記載の化合物。

11. nが1であり、Arが4-メトキシフェニルまたは4-フェノキシフェニルであり、R¹が水素であり、R²が2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチルまたは4-ピリジルメチルであり、かつR³もしくはR⁴のうちいずれか一方が水素でないか、またはR³とR⁴が両方とも水素でない、請求項1記載の化合物。

12. Arが4-メトキシフェニルであり、R¹が水素または(C₁~C₆)アルキルであり、R²がR⁵(C₂~C₆)アルキル[ここでR⁵はモルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、(C₁~C₆)アシルピペラジノ、(C₁~C₆)ア

ルキルピペラジノ、(C₆~C₁₀)アリールピペラジノ、(C₅~C₉)ヘテロアリー
ルピペラジノ、(C₆~C₁₀)アリール(C₁~C₆)アルキルピペラジノまたは(C₅
~C₉)ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキルピペラジノである]であり、かつR³
もしくはR⁴のうちいずれか一方が水素でないか、またはR³とR⁴が両方とも水
素でない、請求項2記載の化合物。

13. nが1であり、Arが4-メトキシフェニルまたは4-フェノキシフェ
ニルであり、R¹が水素であり、R²がR⁵(C₂~C₆)アルキル [ここでR⁵はモル
ホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、(C₁~C₆)アシルピペラジ
ノ、(C₁~C₆)アルキルピペラジノ、(C₆~C₁₀)アリールピペラジノ、(C₅~
C₉)ヘテロアリールピペラジノ、(C₆~C₁₀)アリール(C₁~C₆)アルキルピペ
ラジノまたは(C₅~C₉)ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキルピペラジノである]
であり、かつR³もしくはR⁴のうちいずれか一方が水素でないか、またはR³と
R⁴が両方とも水素でない、請求項1記載の化合物。

14. 以下のものから選ばれる、請求項1記載の化合物：

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)(3-モ
ルホリン-4-イル-3-オキソプロピル)アミノ]-3-メチルブチルアミド；

2-(R)-2-[(2-ベンジルカルバモイルエチル)(4-メトキシベンゼンス
ルホニル)アミノ]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド；

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)(2-[(
ピリジン-3-イルメチル)カルバモイル]エチル)アミノ]-3-メチルブチルア
ミド；

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)[2-(
メチルピリジン-3-イルメチルカルバモイル)エチル]アミノ]-3-メチルブ
チルアミド；

4-(3-[1-(R)-1-ヒドロキシカルバモイル-2-メチルプロピル](4-
メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)プロピオニル)ピペラジン-1-カルボ
ン酸t-ブチルエステル；

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)(3-オ
キソ-3-ピペラジン-1-イルプロピル)アミノ]-3-メチルブチルアミド塩

酸塩；

2-(R)-2-[(ベンジルカルバモイルメチル)(4-メトキシベンゼンスルホン
ニル)アミノ]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド；

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホンニル)-[(2-
-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル)メチル]アミノ]-3-メチルブチ
ルアミド；

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-((4-メトキシベンゼンスルホンニル)[(ピ
リジン-3-イルメチル)カルバモイル]メチル)アミノ)-3-メチルブチルアミ
ド；

2-(R)-3, 3, 3-トリフルオロ-N-ヒドロキシ-2-[(メトキシベン
ゼンスルホンニル)(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロピル)アミノ]ブ
ロピオンアミド；

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-((4-フェノキシベンゼンスルホンニル)[2-
(メチルピリジン-4-イルメチルカルバモイル)エーテル]アミノ)-3-メチル
ブチルアミド；

4-[(4-メトキシベンゼンスルホンニル)(3-モルホリン-4-イル-3-オ
キソプロピル)アミノ]-1-メチルピペリデン-4-カルボン酸ヒドロキシアミ
ド；

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-((4-メトキシベンゼンスルホンニル)-[3-
(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル]アミノ)-3-メチル
ブチルアミド；

2-(R)-2-[(2-カルボキシエチル)(4-メトキシベンゼンスルホンニル)
アミノ]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド；

[(2-カルボキシエチル)(3, 4-ジメトキシベンゼンスルホンニル)アミノ]-
N-ヒドロキシ-アセトアミド；

2-(R)-2-[(2-カルバモイルエチル)(4-メトキシベンゼンスルホンニル)
)アミノ]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド；

2-(R), 3-(R)-3, N-ジヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスル
ホンニル)(3-オキソ-3-ピペリジン-1-イルプロピル)アミノ]-ブチルアミ

ド；

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-((4-メトキシベンゼンスルホニル)[3-(メチルピリジン-3-イルメチルカルバモイル)プロピル]アミノ)-3-メチルブチルアミド；

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-((4-メトキシベンゼンスルホニル)[2-(メチルカルバモイルメチルカルバモイル)エチル]アミノ)-3-メチルブチルアミド；

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-((4-メトキシベンゼンスルホニル)-[1-(メチルピペリジン-4-イルカルバモイル)メチル]アミノ)-3-メチルブチルアミド；

2-(R)-2-シクロヘキシル-N-ヒドロキシ-2-((4-メトキシベンゼンスルホニル)-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル]アミノ)-アセトアミド；および

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(メトキシベンゼンスルホニル)(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロピル)アミノ]-4-(モルホリン-4-イル)ブチルアミド。

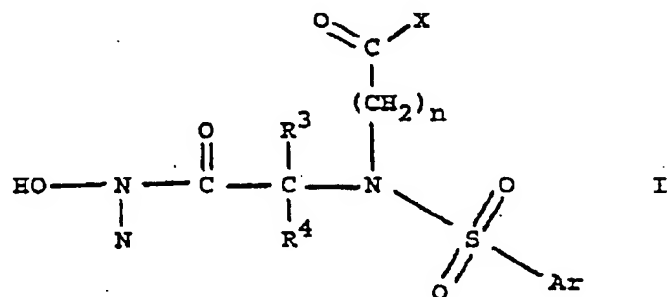
15. ヒトを含む哺乳動物において (a) 関節炎、癌、組織潰瘍、再狭窄、歯周疾患、表皮水泡症、強膜炎その他の、マトリックスメタロプロテイナーゼ活性を特色とする疾患、エイズ、敗血症、敗血症性ショックその他の、腫瘍壊死因子 (TNF) 産生を伴う疾患よりなる群から選ばれる状態の処置、または (b) マトリックスメタロプロテイナーゼもしくは腫瘍壊死因子 (TNF) 産生の阻害に用いる薬剤組成物であって、これらの処置に有効な量の請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩、および薬学的に許容しうるキャリアーを含む薬剤組成物。

16. ヒトを含む哺乳動物において (a) マトリックスメタロプロテイナーゼまたは (b) 腫瘍壊死因子 (TNF) 産生を阻害する方法であって、哺乳動物に有効量の請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法。

17. ヒトを含む哺乳動物において関節炎、癌、組織潰瘍、再狭窄、歯周疾患

表皮水泡症、強膜炎その他の、マトリックスメタロプロテイナーゼ活性を特色とする疾患、エイズ、敗血症、敗血症性ショックその他の、腫瘍壊死因子（TNF）産生を伴う疾患よりなる群から選ばれる状態を処置する方法であって、哺乳動物にそれらの状態を処置するのに有効な量の請求項1記載の化合物またはその薬剤学的に許容しうる塩を投与することを含む方法。

18. 次式の化合物：



またはその薬剤学的に許容しうる塩類の製造方法：

{式中、

nは1～6であり；

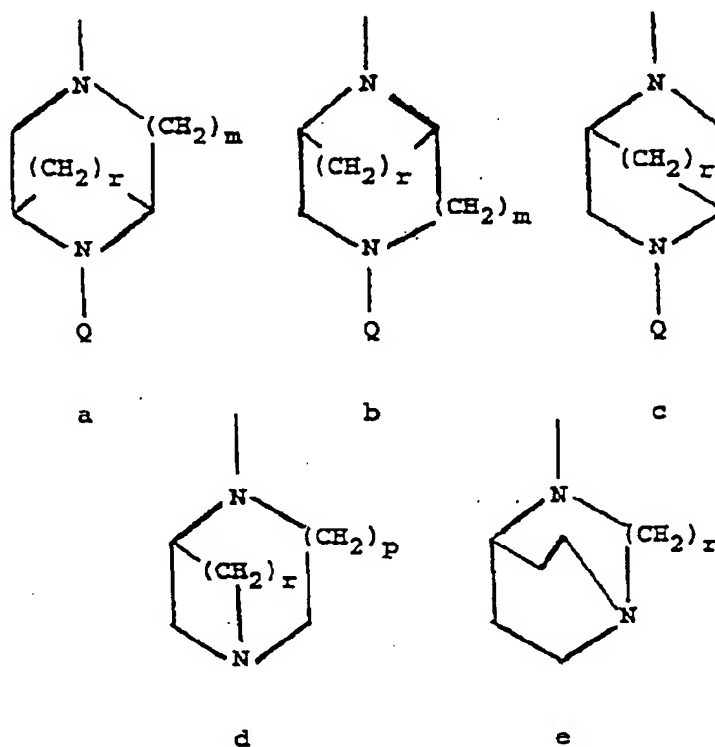
Xはヒドロキシ、(C₁～C₆)アルコキシまたはNR¹R²であり、

ここでR¹およびR²はそれぞれ独立して以下のものよりなる群から選ばれ：水素、(C₁～C₆)アルキル、ピペリジル、(C₁～C₆)アルキルピペリジル、(C₆～C₁₀)アリールピペリジル、(C₅～C₉)ヘテロアリールピペリジル、(C₆～C₁₀)アリール(C₁～C₆)アルキルピペリジル、(C₅～C₉)ヘテロアリール(C₁～C₆)アルキルピペリジル、(C₁～C₆)アシルピペリジル、(C₆～C₁₀)アリール、(C₅～C₉)ヘテロアリール、(C₆～C₁₀)アリール(C₁～C₆)アルキル、(C₅～C₉)ヘテロアリール(C₁～C₆)アルキル、(C₆～C₁₀)アリール(C₆～C₁₀)アリール、(C₆～C₁₀)アリール(C₆～C₁₀)アリール(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル(C₁～C₆)アルキル；R⁵(C₂～C₆)アルキル、(C₁～C₅)アルキル(CHR⁵)(C₁～C₆)アルキル[これらにお

いて R^5 はヒドロキシ、 $(C_1\sim C_6)$ アシルオキシ、 $(C_1\sim C_6)$ アルコキシ、ピペラジノ、 $(C_1\sim C_6)$ アシルアミノ、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルチオ、 $(C_6\sim C_{10})$ アリールチオ、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルスルフィニル、 $(C_6\sim C_{10})$ アリールスルフィニル、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルスルホキシル、 $(C_6\sim C_{10})$ アリールスルホキシル、アミノ、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルアミノ、 $((C_1\sim C_6)$ アルキル) $_2$ アミノ、 $(C_1\sim C_6)$ アシルピペラジノ、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルピペラジノ、 $(C_6\sim C_{10})$ アリール $(C_1\sim C_6)$ アルキルピペラジノ、 $(C_5\sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1\sim C_6)$ アルキルピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノまたはピロリジノである]; R^6 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_5)$ アルキル (CHR^6) $(C_1\sim C_6)$ アルキル[これらにおいて R^6 はピペリジル、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルピペリジル、 $(C_6\sim C_{10})$ アリールピペリジル、 $(C_6\sim C_{10})$ アリール $(C_1\sim C_6)$ アルキルピペリジル、 $(C_5\sim C_9)$ ヘテロアリールピペリジルまたは $(C_5\sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1\sim C_6)$ アルキルピペリジルである]; ならびに $CH(R^7)COR^8$ [ここで R^7 は水素、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_6\sim C_{10})$ アリール $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_5\sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルチオ $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_6\sim C_{10})$ アリールチオ $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルスルフィニル $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_6\sim C_{10})$ アリールスルフィニル $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルスルホニル $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_6\sim C_{10})$ アリールスルホニル $(C_1\sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1\sim C_6)$ アルキル、アミノ $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルアミノ $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $((C_1\sim C_6)$ アルキルアミノ) $_2$ $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $R^9R^{10}NCO$ $(C_1\sim C_6)$ アルキルまたは R^9OCO $(C_1\sim C_6)$ アルキルであり、これらにおいて R^9 および R^{10} はそれぞれ独立して水素、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_6\sim C_{10})$ アリール $(C_1\sim C_6)$ アルキルおよび $(C_5\sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1\sim C_6)$ アルキルよりなる群から選ばれ; R^8 は $R^{11}O$ または $R^{11}R^{12}N$ であり、これらにおいて R^{11} および R^{12} はそれぞれ独立して水素、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_6\sim C_{10})$ アリール $(C_1\sim C_6)$ アルキルおよび $(C_5\sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1\sim C_6)$ アルキルよりなる群から選ばれる];

あるいは R^1 と R^2 、または R^9 と R^{10} 、または R^{11} と R^{12} は一緒になって、アゼチジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、インドリニル、

イソインドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、
 $(C_1 \sim C_6)$ アシルピペラジニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペラジニル、 $(C_6 \sim C_{10})$
 アリールピペラジニル、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリールピペラジニル、または以下の
 ものよりなる群から選ばれる架橋ジアザビシクロアルキル環：



[式中、

r は 1、2 または 3 であり；

m は 1 または 2 であり；

p は 0 または 1 であり；そして

Q は水素、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アシルである]

を形成してもよい；

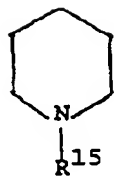
R^3 および R^4 はそれぞれ独立して以下のものよりなる群から選ばれ：水素、

$(C_1 \sim C_6)$ アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチル $(C_1 \sim C_6)$ アル
 キル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル (ジフルオロメチレン)、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル (ジフ
 ルオロメチレン) $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテ

ロアリアル、(C₆~C₁₀)アリアル(C₁~C₆)アルキル、(C₅~C₉)ヘテロアリアル(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₀)アリアル(C₆~C₁₀)アリアル、(C₆~C₁₀)アリアル(C₆~C₁₀)アリアル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₆)シクロアルキル、(C₃~C₆)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アシルオキシ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルキル、ピペラジニル(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アシルアミノ(C₁~C₆)アルキル、ピペリジル、(C₁~C₆)アルキルピペリジル、(C₆~C₁₀)アリアル(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルキル、(C₅~C₉)ヘテロアリアル(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキルチオ(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₀)アリアルチオ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキルスルフィニル(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₀)アリアルスルフィニル(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキルスルホニル(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₀)アリアルスルホニル(C₁~C₆)アルキル、アミノ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキルアミノ(C₁~C₆)アルキル、((C₁~C₆)アルキルアミノ)₂(C₁~C₆)アルキル；R¹³CO(C₁~C₆)アルキル [ここでR¹³はR²⁰OもしくはR²⁰R²¹Nであり、これらにおいてR²⁰もしくはR²¹はそれぞれ独立して水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₀)アリアル(C₁~C₆)アルキルもしくは(C₅~C₉)ヘテロアリアル(C₁~C₆)アルキルよりなる群から選ばれる]；またはR¹⁴(C₁~C₆)アルキル、ここでR¹⁴は(C₁~C₆)アシルピペラジノ、(C₆~C₁₀)アリアルピペラジノ、(C₅~C₉)ヘテロアリアルピペラジノ、(C₁~C₆)アルキルピペラジノ、(C₆~C₁₀)アリアル(C₁~C₆)アルキルピペラジノ、(C₅~C₉)ヘテロアリアル(C₁~C₆)アルキルピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、ピペリジル、(C₁~C₆)アルキルピペリジル、(C₆~C₁₀)アリアルピペリジル、(C₅~C₉)ヘテロアリアルピペリジル、(C₆~C₁₀)アリアル(C₁~C₆)アルキルピペリジル、(C₅~C₉)ヘテロアリアル(C₁~C₆)アルキルピペリジルもしくは(C₁~C₆)アシルピペリジルである]；

あるいはR³とR⁴またはR²⁰とR²¹は一緒になって(C₃~C₆)シクロアルキル、オキサシクロヘキシル、チオシクロヘキシル、インダニルもしくはテトラリ

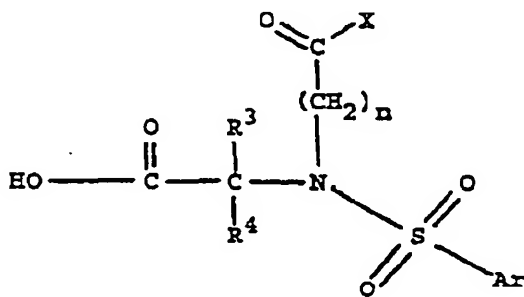
ニル環、または次式の基：



[式中、 R^{15} は水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アシル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルホニルである]を形成してもよく；そして

Arは $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $((C_1 \sim C_6)$ アルコキシ) $_2$ 、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールオキシ、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリールオキシ、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $((C_1 \sim C_6)$ アルコキシ) $_2$ 、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールオキシ、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリールオキシ、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリールであり；

ただし R^1 または R^2 のうちいずれか一方が $CH(R^7)COR^8$ (ここで R^7 および R^8 は前記に定めたものである)である場合は、 R^1 または R^2 のうち他方は水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたはベンジルである)であって、次式の化合物：



(式中、 n 、 X 、 R^3 、 R^4 およびArは前記に定めたものである)を1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールおよびヒドロキシルアミンと反応させることを含む方法。

【発明の詳細な説明】

アリールスルホニルアミノヒドロキサム酸誘導体

発明の背景

本発明は、アリールスルホニルアミノヒドロキサム酸誘導体に関する。これらはマトリックスメタロプロテイナーゼまたは腫瘍壊死因子（以下、TNFとも呼ぶ）産生の阻害薬であり、したがって関節炎、癌、組織潰瘍、再狭窄、歯周疾患、表皮水泡症、強膜炎その他の、マトリックスメタロプロテイナーゼ活性を特色とする疾患、エイズ、敗血症、敗血症性ショックその他の、TNF産生を伴う疾患よりなる群から選ばれる状態の処置に有用である。

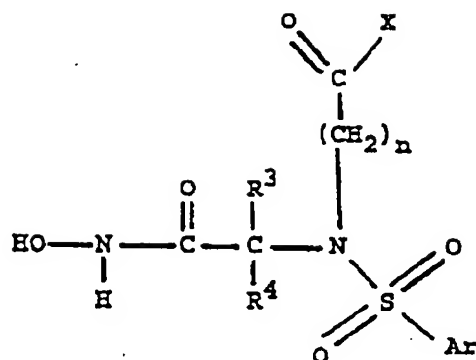
本発明はまた、それらの化合物を哺乳動物、特にヒトにおける上記疾患の処置に用いる方法、およびそれに有用な薬剤組成物に関する。

構造タンパク質を分解する酵素は多数あり、それらは構造的に関連のあるメタロプロテイナーゼである。マトリックス分解性メタロプロテイナーゼ、たとえばゼラチナーゼ、ストロメリシンおよびコラゲナーゼは組織マトリックスの分解に関与し（たとえばコラーゲン崩壊）、異常な結合組織および基底膜マトリックス代謝を伴う多くの病理学的状態、たとえば関節炎（たとえば変形性関節症および慢性関節リウマチ）、組織潰瘍（たとえば角膜潰瘍、上皮潰瘍および胃潰瘍）、傷口の異常な治癒、歯周疾患、骨疾患（たとえばバジレット病および骨粗しょう症）、腫瘍の転移または浸潤、ならびにHIV感染症への関与が示唆されている（J. Leuk. Biol., 52(2):244-248, 1992）。

腫瘍壊死因子は多数の感染症および自己免疫疾患に関与することが認められた（W. Friers, FEBS Letters, 1991, 285, 199）。さらに、TNFは敗血症および敗血症性ショックに見られる炎症性反応の主な媒介物質であることが示された（C. E. Spoonerら, Clinical Immunology and Immunopathology, 1992, 62, S11）。

発明の概要

本発明は、次式の化合物：



I

またはその薬剤学的に許容しうる塩類に関するものであり、
式中、

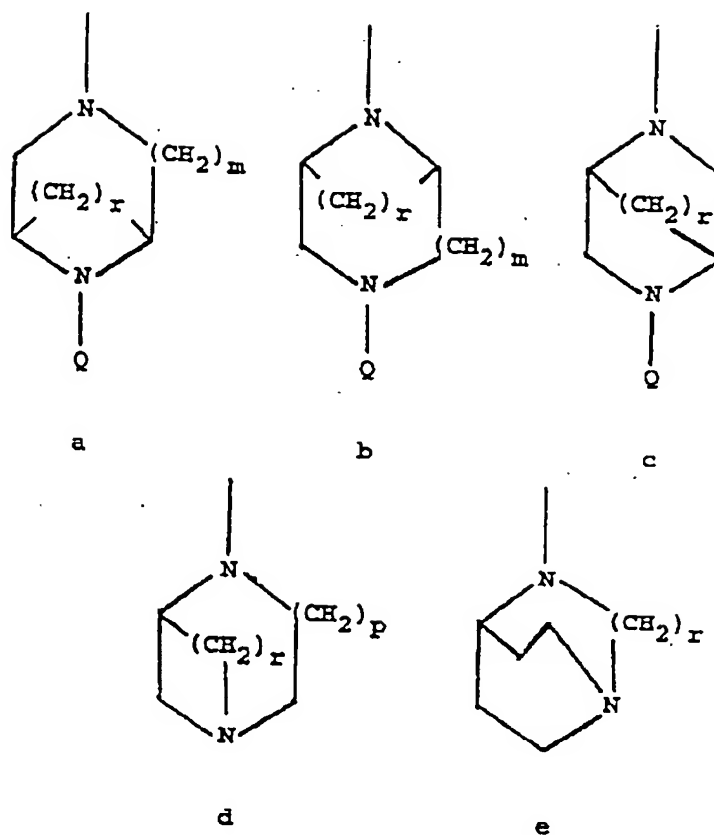
n は 1～6 であり；

X はヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシまたは NR^1R^2 であり、

ここで R^1 および R^2 はそれぞれ独立して以下のものよりなる群から選ばれ：水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ピペリジル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペリジル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールピペリジル、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリールピペリジル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペリジル、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペリジル、 $(C_1 \sim C_6)$ アシルピペリジル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル； R^5 $(C_2 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル (CHR^5) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル[これらにおいて R^5 はヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アシルオキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ピペラジノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールチオ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルフィニル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールスルフィニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルホキシル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールスルホキシル、アミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、 $((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ アミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アシルピペラジノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペラジノ、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペラジノ、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキ

ルピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノまたはピロリジノである]; $R^6(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_5)$ アルキル(CHR^6) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、[これらにおいて R^6 はピペリジル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペリジル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールピペリジル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペリジル、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリールピペリジルまたは $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペリジルである]; ならびに $CH(R^7)COR^8$ [ここで R^7 は水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールチオ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルフィニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールスルフィニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルホニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールスルホニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $((C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ) $_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $R^9R^{10}NCO(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $R^9OCO(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、これらにおいて R^9 および R^{10} はそれぞれ独立して水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルよりなる群から選ばれ; R^8 は $R^{11}O$ または $R^{11}R^{12}N$ であり、これらにおいて R^{11} および R^{12} はそれぞれ独立して水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルよりなる群から選ばれる]

; あるいは R^1 と R^2 、または R^9 と R^{10} 、または R^{11} と R^{12} は一緒になって、アゼチジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アシルピペラジニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペラジニル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールピペラジニル、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリールピペラジニル、または以下のものよりなる群から選ばれる架橋ジアザビシクロアルキル環:



[式中、

r は 1、2 または 3 であり；

m は 1 または 2 であり；

p は 0 または 1 であり；そして

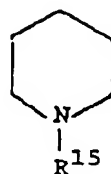
Q は水素、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アシルである]

を形成してもよい；

R^3 および R^4 はそれぞれ独立して以下のものよりなる群から選ばれ：水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル (ジフルオロメチレン)、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル (ジフルオロメチレン) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ ア

ルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アシルオキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ピペラジニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アシルアミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ピペリジル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペリジル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールチオ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルフィニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールスルフィニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルホニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールスルホニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $((C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ) $_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル； $R^{13}CO(C_1 \sim C_6)$ アルキル [ここで R^{13} は $R^{20}O$ もしくは $R^{20}R^{21}N$ であり、これらにおいて R^{20} もしくは R^{21} はそれぞれ独立して水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルもしくは $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルよりなる群から選ばれる]；または $R^{14}(C_1 \sim C_6)$ アルキル [ここで R^{14} は $(C_1 \sim C_6)$ アシルピペラジノ、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールピペラジノ、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリールピペラジノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペラジノ、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペラジノ、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、ピペリジル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペリジル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールピペリジル、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリールピペリジル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペリジル、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペリジルもしくは $(C_1 \sim C_6)$ アシルピペリジルである]；

あるいは R^3 と R^4 または R^{20} と R^{21} は一緒になって $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、オキサシクロヘキシル、チオシクロヘキシル、インダニルもしくはテトラリニル環、または次式の基：



[式中、 R^{15} は水素、 $(C_1\sim C_6)$ アシル、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_6\sim C_{10})$ アリール、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_5\sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルまたは $(C_1\sim C_6)$ アルキルスルホニルである]を形成してもよく；そして

A r は $(C_6\sim C_{10})$ アリール、 $(C_5\sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_6\sim C_{10})$ アリール、 $(C_1\sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_6\sim C_{10})$ アリール、 $((C_1\sim C_6)$ アルコキシ) $_2$ 、 $(C_6\sim C_{10})$ アリール、 $(C_6\sim C_{10})$ アリールオキシ、 $(C_6\sim C_{10})$ アリール、 $(C_5\sim C_9)$ ヘテロアリールオキシ、 $(C_6\sim C_{10})$ アリール、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_5\sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_1\sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_5\sim C_9)$ ヘテロアリール、 $((C_1\sim C_6)$ アルコキシ) $_2$ 、 $(C_5\sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_6\sim C_{10})$ アリールオキシ、 $(C_5\sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_5\sim C_9)$ ヘテロアリールオキシ、 $(C_5\sim C_9)$ ヘテロアリールであり；

ただし R^1 または R^2 のうちいずれか一方が $CH(R^7)COR^8$ （ここで R^7 および R^8 は前記に定めたものである）である場合は、 R^1 または R^2 のうち他方は水素、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルまたはベンジルである。

本明細書で用いる“アルキル”という用語は、別途指示しない限り直鎖、分枝鎖もしくは環状部分またはその組合わせをもつ飽和一価炭化水素基を含む。

本明細書で用いる“アルコキシ”という用語はO-アルキル基を含み、ここで“アルキル”は前記に定めたものである。

本明細書で用いる“アリール”という用語は、別途指示しない限り芳香族炭化水素から1個の水素を除去することにより誘導された有機の基、たとえばフェニルまたはナフチルを含み、これらは所望によりフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、 $(C_1\sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_6\sim C_{10})$ アリールオキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシおよび $(C_1\sim C_6)$ アルキルよりなる群から選ばれる置換基1～3個で置換されていてもよい。

本明細書で用いる“ヘテロアリール”という用語は、別途指示しない限り芳香族複素環式化合物から1個の水素を除去することにより誘導された有機の基、たとえばピリジル、フリル、ピロリル、チエニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジル、キノリル、イソキノリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ピラゾリル、

ンドリル、イソインドリル、プリニル、カルバゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ベンゾチアゾリルまたはベンゾオキサゾリルを含み、これらは所望によりフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_6 \sim C_{10}$)アリールオキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシおよび($C_1 \sim C_6$)アルキルよりなる群から選ばれる置換基1個または2個で置換されていてもよい。

本明細書で用いる“アシル”という用語は、別途指示しない限り一般式RCOの基を含み、式中のRはアルキル、アルコキシ、アリール、アリールアルキルまたはアリールアルキルオキシであり、用語“アルキル”または“アリール”は前記に定めたものである。

本明細書で用いる“アシルオキシ”という用語は、O-アシル基を含み、ここで“アシル”は前記に定めたものである。

式Iの化合物はキラル中心をもち、したがって異なる鏡像異性体の形で存在する可能性がある。本発明は、式Iの化合物のすべての光学異性体および立体異性体ならびにその混合物に関する。

式Iの好ましい化合物には、nが2であるものが含まれる。

式Iの他の好ましい化合物には、Arが4-メトキシフェニルまたは4-フェノキシフェニルであるものが含まれる。

式Iの他の好ましい化合物には、 R^3 または R^4 のうちいずれか一方が水素でないものが含まれる。

式Iの他の好ましい化合物には、nが1であり、かつ R^1 または R^2 が水素であるものが含まれる。

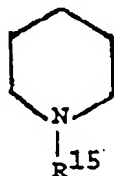
式Iの他の好ましい化合物には、Xがヒドロキシであり、Arが4-メトキシフェニルまたは4-フェノキシフェニルであり、かつ R^3 または R^4 のうちいずれか一方が水素でないものが含まれる。

式Iの他の好ましい化合物には、Xがアルコキシであり、Arが4-メトキシフェニルまたは4-フェノキシフェニルであり、かつ R^3 または R^4 のうちいずれ

か一方が水素でないものが含まれる。

式 I の他の好ましい化合物には、Ar が 4-メトキシフェニルまたは 4-フェ

ノキシフェニルであり、かつ R^3 と R^4 が一緒になって ($C_3 \sim C_6$) シクロアルカニル、オキサシクロヘキサニル、チオシクロヘキサニル、インダニル、または次式の基：



[式中、 R^{15} は ($C_1 \sim C_6$) アシル、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_6 \sim C_{10}$) アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_5 \sim C_9$) ヘテロアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは ($C_1 \sim C_6$) アルキルスルホニルである] を形成したものが含まれる。

式 I のより好ましい化合物は、n が 2 であり、Ar が 4-メトキシフェニルまたは 4-フェノキシフェニルであり、 R^1 と R^2 が一緒になって、ピペラジニル、($C_1 \sim C_6$) アルキルピペラジニル、($C_6 \sim C_{10}$) アリールピペラジニルまたは ($C_5 \sim C_9$) ヘテロアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルピペラジニルを形成し、かつ R^3 もしくは R^4 のうちいずれか一方が水素でないか、または R^3 と R^4 が両方とも水素でないものである。

式 I のより好ましい化合物は、n が 2 であり、Ar が 4-メトキシフェニルまたは 4-フェノキシフェニルであり、 R^1 が水素または ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R^2 が 2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチルまたは 4-ピリジルメチルであり、かつ R^3 もしくは R^4 のうちいずれか一方が水素でないか、または R^3 と R^4 が両方とも水素でないものである。

式 I のより好ましい化合物は、n が 1 であり、Ar が 4-メトキシフェニルまたは 4-フェノキシフェニルであり、 R^1 が水素であり、 R^2 が 2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチルまたは 4-ピリジルメチルであり、かつ R^3 もしくは R^4 のうちいずれか一方が水素でないか、または R^3 と R^4 が両方とも水素でないものである。

式 I のより好ましい化合物は、 n が 2 であり、 A_r が 4-メトキシフェニルであり、 R^1 が水素または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R^2 が $R^5(C_2 \sim C_6)$ アルキル

ル [ここで R^5 はモルホリノ、チオモルホリノ、ピペリシノ、ピロリジノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アシルピペラジノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペラジノ、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールピペラジノ、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリールピペラジノ、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペラジノまたは $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペラジノである] であり、かつ R^3 もしくは R^4 のうちいずれか一方が水素でないか、または R^3 と R^4 が両方とも水素でないものである。

式 I のより好ましい化合物は、 n が 1 であり、 A_r が 4-メトキシフェニルまたは 4-フェノキシフェニルであり、 R^1 が水素であり、 R^2 が $R^5(C_2 \sim C_6)$ アルキル [ここで R^5 はモルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アシルピペラジノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペラジノ、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールピペラジノ、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリールピペラジノ、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペラジノまたは $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペラジノである] であり、かつ R^3 もしくは R^4 のうちいずれか一方が水素でないか、または R^3 と R^4 が両方とも水素でないものである。

式 I の具体的な好ましい化合物には以下のものが含まれる：

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロピル)アミノ]-3-メチルブチルアミド；

2-(R)-2-[(2-ベンジルカルバモイルエチル)(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド；

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)(2-[(ピリジン-3-イルメチル)カルバモイル]エチル)アミノ]-3-メチルブチルアミド；

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)[2-(メチルピリジン-3-イルメチルカルバモイル)エチル]アミノ]-3-メチルブチルアミド；

4-(3-[1-(R)-1-ヒドロキシカルバモイル-2-メチルプロピル](4

ーメトキシベンゼンスルホニル)アミノ]プロピオニル)ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル;

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)(3-オ

キゾ-3-ピペラジン-1-イルプロピル)アミノ]-3-メチルブチルアミド塩酸塩;

2-(R)-2-[(ベンジルカルバモイルメチル)(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド;

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)-[(2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル)メチル]アミノ]-3-メチルブチルアミド;および

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)[(ピリジン-3-イルメチル)カルバモイル]メチル]アミノ]-3-メチルブチルアミド。

式Iの他の具体的な化合物には以下のものが含まれる:

2-(R)-3, 3, 3-トリフルオロ-N-ヒドロキシ-2-[(メトキシベンゼンスルホニル)(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロピル)アミノ]プロピオンアミド;

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(4-フェノキシベンゼンスルホニル)[2-(メチルピリジン-4-イルメチルカルバモイル)エーテル]アミノ]-3-メチルブチルアミド;

4-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロピル)アミノ]-1-メチルピペリデン-4-カルボン酸ヒドロキシアミド;

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル]アミノ]-3-メチルブチルアミド;

2-(R)-2-[(2-カルボキエチル)(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド;

[(2-カルボキシエチル)(3, 4-ジメトキシベンゼンスルホン)アミノ]-
N-ヒドロキシアセトアミド;

2-(R)-2-[(2-カルバモイルエチル)(4-メトキシベンゼンスルホン)
アミノ]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド;

2-(R), 3-(R)-3, N-ジヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスル
ホン)(3-オキソ-3-ピペリジン-1-イルプロピル)アミノ]-ブチルアミ
ド;

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホン)[3-(
メチルピリジン-3-イルメチルカルバモイル)プロピル]アミノ)-3-メチル
ブチルアミド;

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホン)[2-(
メチルカルバモイルメチルカルバモイル)エチル]アミノ)-3-メチルブチルア
ミド;

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホン)-[1
-(メチルピペリジン-4-イルカルバモイル)メチル]アミノ)-3-メチルブチ
ルアミド;

2-(R)-2-シクロヘキシル-N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼ
ンスルホン)-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル
]アミノ)-アセトアミド;

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(メトキシベンゼンスルホン)(3-モルホ
リン-4-イル-3-オキソプロピル)アミノ]-4-(モルホリン-4-イル)ブ
チルアミド。

本発明はまた、ヒトを含む哺乳動物において (a) 関節炎、癌、組織潰瘍、再
狭窄、歯周疾患、表皮水泡症、強膜炎その他の、マトリックスメタロプロテイナー
ゼ活性を特色とする疾患、エイズ、敗血症、敗血症性ショックその他の、腫瘍
壊死因子 (TNF) 産生を伴う疾患よりなる群から選ばれる状態の処置、または

(b) マトリックスメタロプロテイナーゼもしくは腫瘍壊死因子 (TNF) 産生
の阻害に用いる薬剤組成物であって、これらの処置に有効な量の請求項 1 記載の

化合物またはその薬剤学的に許容しうる塩、および薬剤学的に許容しうるキャリアを含む薬剤組成物に関する。

本発明はまた、ヒトを含む哺乳動物において（a）マトリックスメタロプロテイナーゼまたは（b）腫瘍壊死因子（TNF）産生を阻害する方法であって、哺乳動物に有効量の請求項1記載の化合物またはその薬剤学的に許容しうる塩を投

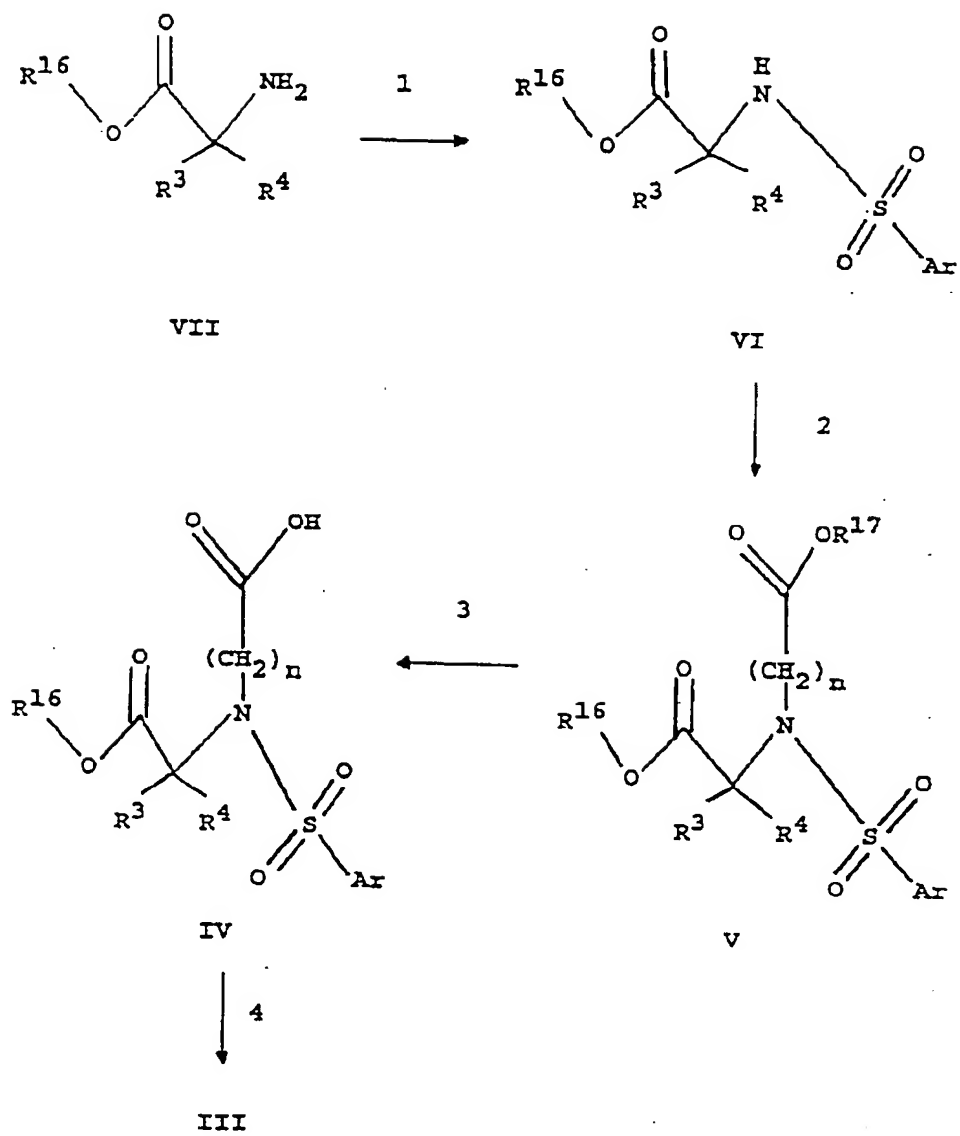
与することを含む方法に関する。

本発明はまた、ヒトを含む哺乳動物において関節炎、癌、組織潰瘍、再狭窄、歯周疾患、表皮水泡症、強膜炎その他の、マトリックスメタロプロテイナーゼ活性を特色とする疾患、エイズ、敗血症、敗血症性ショックその他の、腫瘍壊死因子（TNF）産生を伴う疾患よりなる群から選ばれる状態を処置する方法であって、哺乳動物にそれらの状態を処置するのに有効な量の請求項1記載の化合物またはその薬剤学的に許容しうる塩を投与することを含む方法に関する。

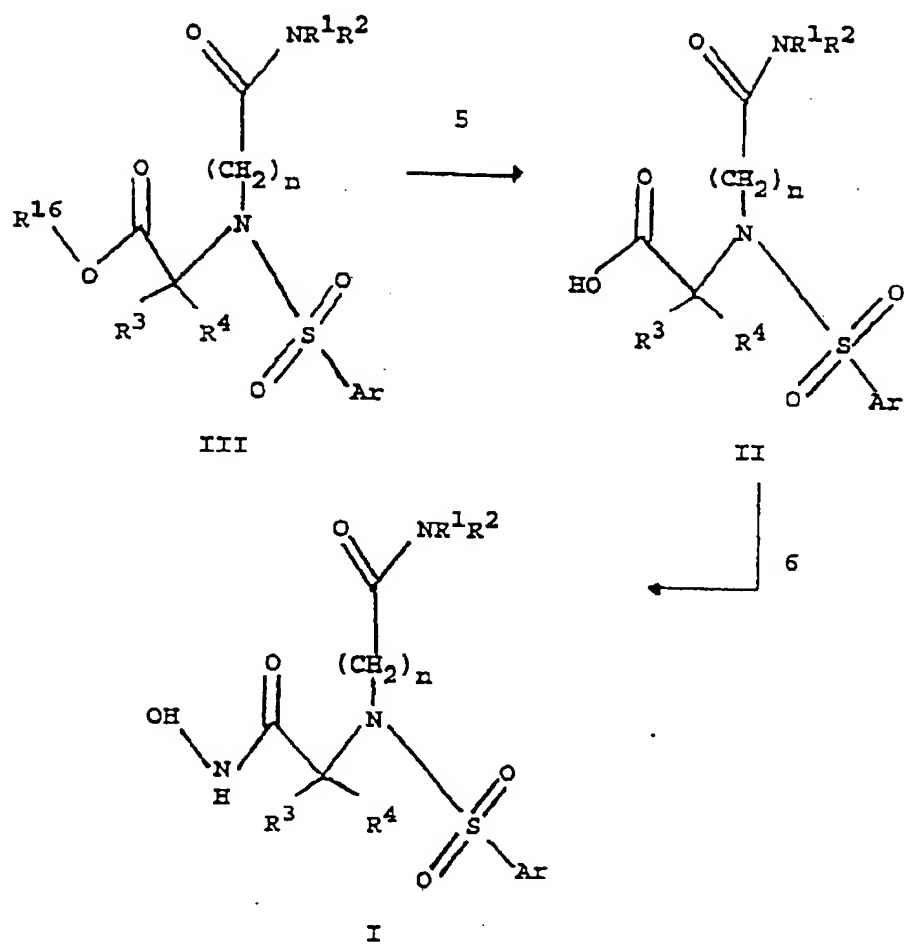
発明の詳細な記述

以下の反応経路は本発明化合物の製造につき説明するものである。別途指示しない限り、反応経路および後記の説明中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 n およびArは前記に定めたものである。

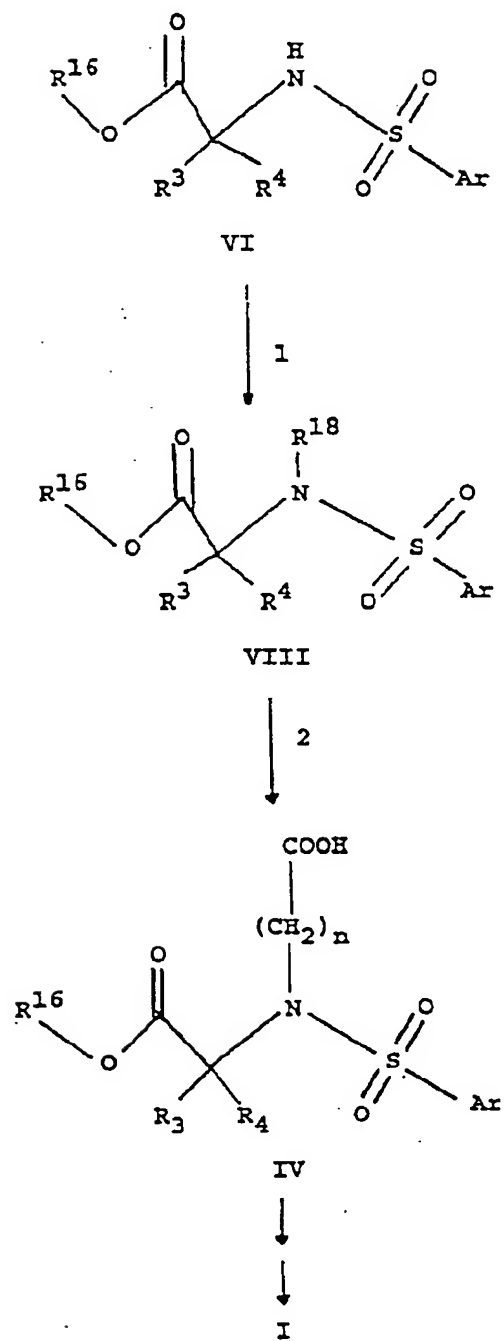
反応経路 1



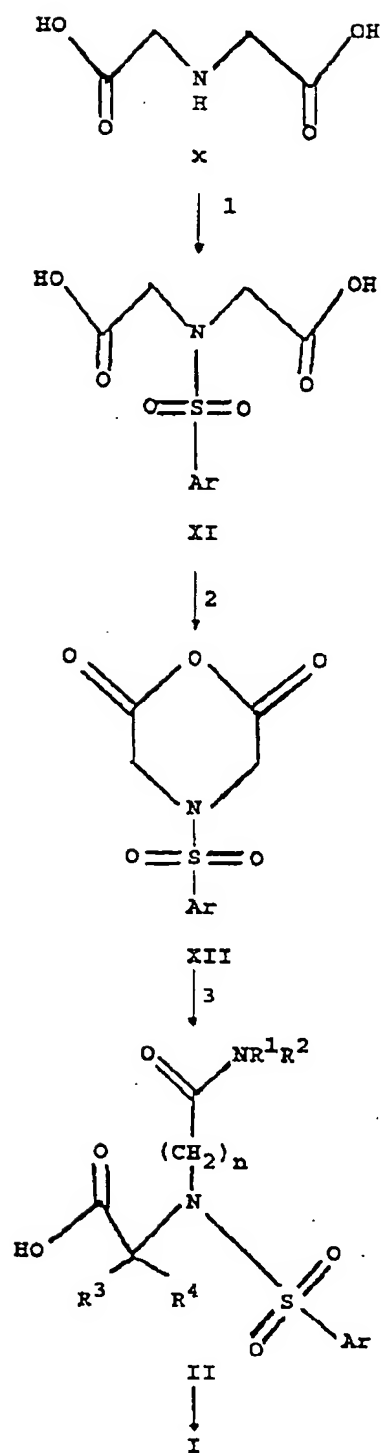
反応経路 1 (続)



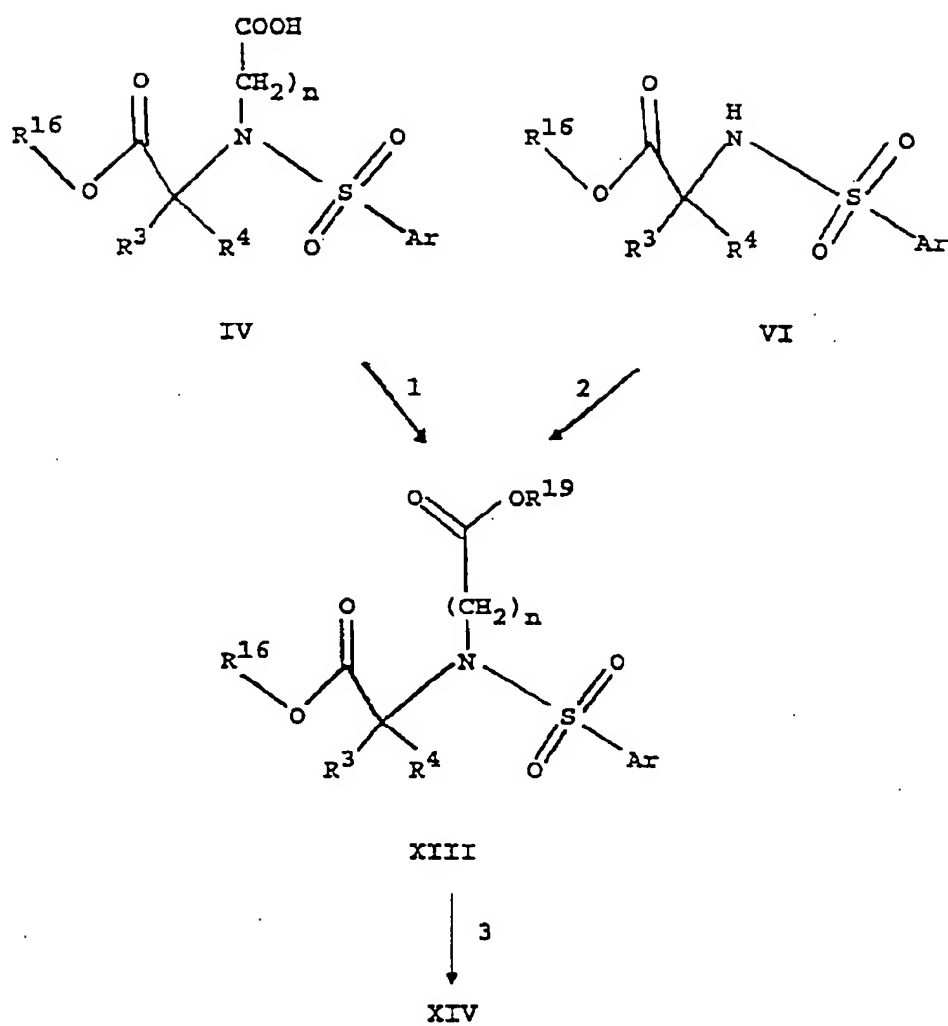
反応経路 2



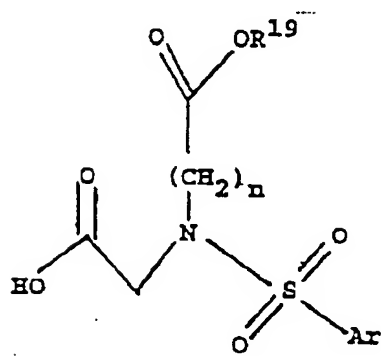
反应経路 3



反応経路 4

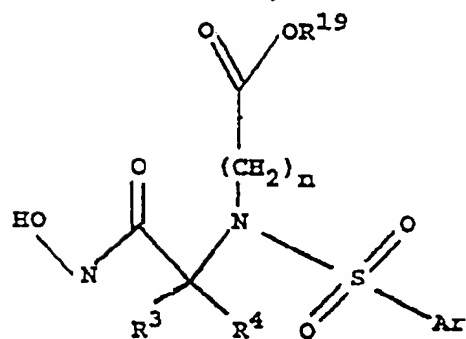


反応経路 4 (続)



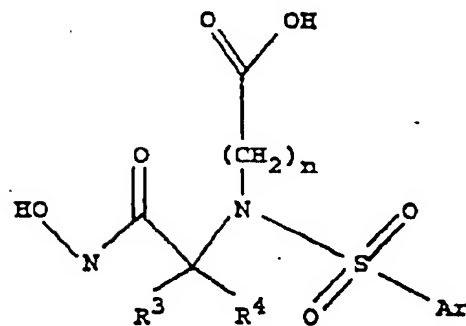
XIV

4



XV

5

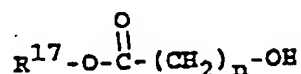


XVI

反応経路1の反応1では、式VIIにおいて R^{16} が($C_1 \sim C_6$)アルキル、ベンジル、アリルまたは t -ブチルであるアミノ酸化合物を、対応する式VIの化合物に変換する。これはVIIを、アリールスルホン酸化合物の反応性官能性誘導

体、たとえばアリアルスルホニルクロリドと、塩基、たとえばトリエチルアミン、および極性溶剤、たとえばテトラヒドロフラン、ジオキサン、水またはアセトニトリル、好ましくはジオキサンと水の混合物の存在下で反応させることによる。反応混合物を室温で約10分間から約24時間までの期間、好ましくは約60分間攪拌する。

反応経路1の反応2では、式VIにおいて R^{16} が $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ベンジル、アリルまたは t -ブチルであるアリアルスルホニルアミノ化合物を、式Vにおいて n が1、3、4、5または6である対応する化合物に変換する。これは、VIを次式のアルコール：



(式中、保護基 R^{17} は $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ベンジル、アリルまたは t -ブチルである)の誘導体、たとえば塩素化、臭素化またはヨウ素化誘導体、好ましくは臭素化誘導体と、塩基、たとえば炭酸カリウムまたは水素化ナトリウム、好ましくは水素化ナトリウム、および極性溶剤、たとえばジメチルホルムアミドの存在下で反応させることによる。反応混合物を室温で約60分間から約48時間までの期間、好ましくは約18時間攪拌する。保護基 R^{17} は保護基 R^{16} の存在下で、それを失うことなく選択的に除去できるように選ばれ、したがって R^{17} は R^{16} と同一ではありえない。反応経路1の反応3で化合物Vから保護基 R^{17} を除去して式IVの対応するカルボン酸となす反応は、用いた個々の保護基 R^{17} に適切であって保護基 R^{16} に影響を与えない条件下で実施される。このような条件には以下のものが含まれる：(a) R^{17} が $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、かつ R^{16} が t -ブチルである場合はけん化；(b) R^{17} がベンジルであり、かつ R^{16} が t -ブチルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである場合は水素化分解；(c) R^{17} が t -ブチルであり、かつ R^{16} が $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ベンジルまたはアリルである場合は強酸、たとえばトリフルオロ酢酸または塩酸による処理；あるいは(d) R^{17} がアリル

であり、かつ R^{16} が $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ベンジルまたは t -ブチルである場合

は、触媒であるビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（I I）クロリドの存在下で水素化トリブチルスズおよび酢酸による処理。

反応経路 1 の反応 4 では、式 I V のカルボン酸をアミン R^1R^2NH またはその塩と縮合させて、対応する式 I I I のアミド化合物となす。第一級または第二級アミンまたはアンモニアとカルボン酸とからのアミドの形成は、カルボン酸を活性化した官能性誘導体に変換し、次いで第一級または第二級アミンまたはアンモニアとの反応を行ってアミドを形成することにより達成される。活性化した官能性誘導体を第一級または第二級アミンまたはアンモニアとの反応前に単離してもよい。あるいはカルボン酸を塩化オキサリルまたは塩化チオニル（そのまま、または不活性溶剤、たとえばクロロホルム中）で、約 $25 \sim 80^\circ C$ 、好ましくは約 $50^\circ C$ の温度において処理して、対応する官能性誘導体である酸塩化物となす。次いで、不活性溶剤および残存する塩化オキサリルまたは塩化チオニルを真空下での蒸発により除去する。次いで残存する官能性誘導体である酸塩化物を不活性溶剤、たとえば塩化メチレン中で、第一級または第二級アミンまたはアンモニアと反応させてアミドを形成する。式 I V のカルボン酸とアミンを縮合させて対応する式 I I I のアミド化合物となすための好ましい方法は、I V を塩基、たとえばトリエチルアミンの存在下に、（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートによりその場で処理してベンゾトリアゾール-1-オキシエステルとなし、次いでこれを不活性溶剤、たとえば塩化メチレン中において室温でアミン R^1R^2NH と反応させて、式 I I I のアミド化合物となすものである。

反応経路 1 の反応 5 で式 I I I の化合物から保護基 R^{16} を除去して対応する式 I I のカルボン酸となす反応は、用いた個々の保護基 R^{16} に適切な条件下で行われる。このような条件には以下のものが含まれる：（a） R^{16} が低級アルキルである場合はけん化；（b） R^{16} がベンジルである場合は、水素化分解；（c） R^{16} が *t*-ブチルである場合は強酸、たとえばトリフルオロ酢酸または塩酸による処理；あるいは（d） R^{16} がアリルである場合は、触媒であるビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（I I）クロリドの存在下で水素化トリブチルスズ

および酢酸による処理。

反応経路1の反応6では、式IIのカルボン酸化合物を式Iのヒドロキサム酸化合物に変換する。これは、IIを極性溶剤、たとえばジメチルホルムアミド中において1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾールで処理し、次いで約15分ないし約1時間後、好ましくは約30分後に反応混合物にヒドロキシルアミンを添加することによる。ヒドロキシルアミンは好ましくはその場で塩基、たとえば塩酸ヒドロキシルアミンから、塩基、たとえばN-メチルモルホリンの存在下に発生させる。あるいはヒドロキシル基をt-ブチル、ベンジルまたはアリルエーテルとして保護した、ヒドロキシルアミンまたはその塩形の保護された誘導体を、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートおよび、塩基、たとえばN-メチルモルホリンの存在下で使用できる。ヒドロキシルアミン保護基の除去は、ベンジル保護基については水素化分解、t-ブチル保護基については強酸、たとえばトリフルオロ酢酸での処理により行われる。アリル保護基は、触媒であるビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドの存在下に水素化トリブチルスズおよび酢酸で処理することにより除去できる。N, O-ビス(4-メトキシベンジル)ヒドロキシルアミンも保護されたヒドロキシルアミン誘導体として使用でき、この場合は脱保護はメタンスルホン酸とトリフルオロ酢酸の混合物を用いて行われる。

反応経路2の反応1では、式VIにおいて R^{16} が($C_1 \sim C_6$)アルキル、ベンジルまたはt-ブチルであるアリールスルホニルアミノ化合物を、式VIIにおいて R^{18} が2-プロペニルまたは3-ブテニルである対応する化合物に変換する。これは、IXを R^{18} が2-プロペニルである場合は2-プロペン-1-オール、 R^{18} が3-ブテニルである場合は3-ブテン-1-オールの反応性官能性誘導体、たとえばハロゲン化誘導体、好ましくはヨウ素化誘導体と、塩基(たとえば R^{18} が2-プロペニルである場合は炭酸カリウム、炭酸セシウムまたは水素化ナトリウム、好ましくは水素化ナトリウムの存在下で、または R^{18} が3-ブテニルである場合は炭酸セシウム)の存在下で反応させることによる。反応物を極性溶剤、たとえばジメチルホルムアミド中において、室温で、約2～約48時間、

好まし

くは約18時間攪拌する。

反応経路2の反応2では、式V I I Iの化合物を、式I Vにおいてnが2である対応するカルボン酸化合物に変換する。R¹⁸が2-プロペニルである式V I I Iの化合物は、ボラン-ジメチルスルフィド複合体と反応させ、次いで直ちに酢酸水溶液中の三酸化クロムを用いて酸化することにより、式I Vにおいてnが2である化合物に変換される。末端オレフィンからカルボン酸への酸化的開裂は、当技術分野で知られている幾つかの方法で行うことができる。R¹⁸が3-ブテニルである式V I I Iの化合物を酸化的に開裂して式I Vのカルボン酸化合物を得るのに好ましい方法は、V I I Iを過ヨウ素酸ナトリウムと、触媒量の塩化ルテニウム(III)の存在下に、四塩化炭素、アセトニトリルおよび水の混合物中で反応させるものである。

式I Vにおいてnが2である化合物を、上記に反応経路1の反応4、5および6で述べた方法に従って、式Iにおいてnが2である化合物にさらに変換する。

式Iにおいてnが1であり、かつR³とR⁴が両方とも水素であるヒドロキサム酸化合物を合成するための別法を反応経路3の反応1に示す。これは、式Xのイミノ酢酸またはイミノ酢酸の金属塩もしくはアンモニウム塩を、アリールスルホン酸化合物の官能性誘導体、たとえばアリールスルホニルクロリドと、室温で、好適な塩基、たとえばトリエチルアミン、および極性溶剤、たとえばテトラヒドロフラン、ジオキサン、水またはアセトニトリル、好ましくはジオキサンと水の混合物の存在下に反応させて、対応する式X Iのジカルボン酸化合物となすことから開始する。

反応経路3の反応2では、式X Iのジカルボン酸化合物を脱水して式X I Iの環状酸無水物となす。ジカルボン酸化合物の脱水による環状酸無水物の形成は、多様な手段で行うことができる。式X Iのジカルボン酸化合物を脱水して式X I Iの環状酸無水物となすのに好ましい方法は、X Iを約25~80℃、好ましくは約60℃の温度において過剰の無水酢酸で処理することである。過剰の無水酢酸、およびこの反応の副生物である酢酸を、減圧下での蒸発により除去すると、

式X I I の環状酸無水物が残留する。

反応経路3の反応3では、式X I I の環状酸無水物を室温で、塩基、たとえば

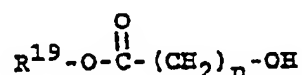
トリエチルアミンの存在下に、アミン NR^1R^2 またはこのアミンの塩、たとえば塩酸塩と反応させて、式I I において n が1であり、かつ R^3 と R^4 が両方とも水素であるカルボン酸となす。反応に好適な溶剤は、出発物質と反応しないものであり、クロロホルム、塩化メチレンおよびジメチルホルムアミド、好ましくは塩化メチレンがこれに含まれる。

式I I の化合物を前記の反応経路1の反応6に記載した方法に従ってさらに反応させて、式I において n が1であり、かつ R^3 と R^4 が両方とも水素であるヒドロキサム酸化合物となす。

反応経路4の反応1では、式I V において n が2であるカルボン酸化合物を、式V において R^{19} が $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルまたは t -ブチルである対応する化合物に変換する。これは、I V を次式の化合物：



(式中、 R^{19} は $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルまたは t -ブチルである)と、不活性溶剤、たとえばトルエン中において、約60～約100℃、好ましくは約100℃の温度で、約1～約3時間、好ましくは2時間反応させることによる。反応経路4の反応2では、式V I において n が1、3、4、5または6であり、かつ R^{16} が $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、ベンジル、アリルまたは t -ブチルであるアリールスルホニルアミノ化合物を、式X I I I において R^{19} が $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルまたは t -ブチルである対応する化合物に変換する。これは、V I を次式のアルコール：



(式中、 R^{19} は $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルまたは t -ブチルである)の反応性誘導体、たとえば塩素化、臭素化またはヨウ素化誘導体、好ましくは臭素化誘導体と、塩基、たとえば炭酸カリウムまたは水素化ナトリウム、好ましくは水素化ナトリウム、および極性溶剤、たとえばジメチルホルムアミドの存在下で反応させることによる。反応物を室温で約60分間から約48時間までの期間、好ましくは約1

8時間撹拌する。式I VおよびV Iの化合物の保護基 R^{16} は、保護基 R^{19} の($C_1 \sim C_6$)アルキルまたは t -ブチル基の存在下で、それを失うことなく選択的に除去できるように選ばれ、したがって R^{16} は R^{19} と同一ではありえない。反応経路

4の反応3で式X I I Iの化合物から保護基 R^{16} を除去して、式X I Vにおいて n が1～6である対応するカルボン酸となす反応は、用いた個々の保護基 R^{16} に適切であって保護基 R^{19} の($C_1 \sim C_6$)アルキルまたは t -ブチル基に影響を与えない条件下で実施される。このような条件には以下のものが含まれる：(a) R^{16} が($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、かつ R^{19} が t -ブチルである場合はけん化；(b) R^{16} がベンジルであり、かつ R^{19} が t -ブチルまたは($C_1 \sim C_6$)アルキルである場合は水素化分解；(c) R^{16} が t -ブチルであり、かつ R^{19} が($C_1 \sim C_6$)アルキルである場合は強酸、たとえばトリフルオロ酢酸または塩酸による処理；あるいは(d) R^{16} がアリルであり、かつ R^{19} が($C_1 \sim C_6$)アルキルまたは t -ブチルである場合は、触媒であるビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I I)クロリドの存在下で水素化トリブチルスズおよび酢酸による処理。

反応経路4の反応4では、式X I Vのカルボン酸化合物を、式X Vにおいて n が1～6であるヒドロキサム酸化合物に変換する。これは、X I Vを極性溶剤、たとえばジメチルホルムアミド中において1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾールで処理し、次いで約15分ないし約1時間後、好ましくは約30分後に反応混合物にヒドロキシルアミンを添加することによる。ヒドロキシルアミンは好ましくはその場で塩形、たとえば塩酸ヒドロキシルアミンから、塩基、たとえば N -メチルモルホリンの存在下に発生させる。あるいはヒドロキシル基を t -ブチル、ベンジルまたはアリルエーテルとして保護した、ヒドロキシルアミンまたはその塩形の保護された誘導体を、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートおよび塩基、たとえば N -メチルモルホリンの存在下で使用する。ヒドロキシルアミン保護基の除去は、ベンジル保護基については水素化分解、 t -ブチル保護基については強酸、たとえばトリフルオロ酢酸での処理により行われる。アリル保護基は、触媒であるビス

(トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) クロリドの存在下に水素化トリブチルスズおよび酢酸で処理することにより除去できる。R¹⁹が(C₁~C₆)アルキルである場合はN, O-ビス (4-メトキシベンジル) ヒドロキシルアミンも保護されたヒドロキシルアミン誘導体として使用でき、この場合は脱保護はメタン

スルホン酸とトリフルオロ酢酸の混合物を用いて行われる。

反応経路4の反応5では、式XVのアミドを所望により、(a) R¹⁹が低級アルキルである場合はけん化、または(b) R¹⁹がt-ブチルである場合は強酸、たとえばトリフルオロ酢酸または塩酸を用いる処理により、対応する式XVIのカルボン酸化合物に変換する。

本発明の酸性化合物の薬剤学的に許容しうる塩類は、塩基を用いて形成された塩類、すなわちカチオン性塩、たとえばアルカリおよびアルカリ土類金属塩、たとえばナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、ならびにアンモニウム塩、たとえばアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、ジエチルアンモニウム塩、およびトリス- (ヒドロキシメチル) メチルアンモニウム塩である。

塩基性基、たとえばピリジルが構造の一部を構成する場合は、酸、たとえば鉱酸、有機カルボン酸および有機スルホン酸、たとえば塩酸、メタンスルホン酸、マレイン酸の付加塩も可能である。

式Iの化合物またはそれらの薬剤学的に許容しうる塩類(以下、本発明化合物とも呼ぶ)がマトリックスメタロプロテイナーゼまたは腫瘍壊死因子(TNF)産生を阻害し、したがってそれらがマトリックスメタロプロテイナーゼ活性または腫瘍壊死因子産生を特色とする疾患の処置に有効であることを、以下のインビトロアッセイ試験により示す。

生物学的アッセイ

ヒトコラゲナーゼ(MMP-1)の阻害

トリブチンを下記の比率で用いて、ヒト組換えコラゲナーゼ活性化する: 10

μg トリプシン/ $100\mu\text{g}$ コラゲナーゼ。トリプシンおよびコラゲナーゼを室温で10分間インキュベートし、次いで5倍過剰 ($50\mu\text{g}/10\mu\text{g}$ トリプシン) のダイズトリプシン阻害物質を添加する。

阻害物質の10mM原液をジメチルスルホキシド中に調製し、次いで下記の方法で希釈する：

$10\text{ mM} \longrightarrow 120\mu\text{M} \longrightarrow 12\mu\text{M} \longrightarrow 1.2\mu\text{M} \longrightarrow 0.12\mu\text{M}$

次いで各濃度のもの $25\mu\text{l}$ を96ウェルのマイクロフルオルプレートに適切なウェル3個ずつに添加する。酵素および基質を添加したのち阻害物質の最終濃度は1：4の希釈度になるであろう。陽性対照（酵素あり、阻害物質なし）をウェルD1～D6内に設定し、ブランク（酵素なし、阻害物質なし）をウェルD7～D12内に設定する。

コラゲナーゼを 400 ng/ml に希釈し、次いで $25\mu\text{l}$ をマイクロフルオルプレートに適切なウェルに添加する。アッセイに際してのコラゲナーゼの最終濃度は 100 ng/ml である。

基質 (DNP-Pro-CH3-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH₂) をジメチルスルホキシド中5mMの原液として調製し、次いでアッセイ用緩衝液中に $20\mu\text{M}$ に希釈する。マイクロフルオルプレートのウェル当たり $50\mu\text{l}$ の基質を添加して最終濃度 $10\mu\text{M}$ にすることにより、アッセイを開始する。

蛍光の読み(360nm励起、460nm発光)をゼロ時に行い、次いで20分間隔で行う。アッセイを室温において、3時間の一般的なアッセイ時間で行う。

次いで、ブランクとコラゲナーゼ含有試料の両方につき、蛍光を時間に対してプロットする（三重測定で得たデータを平均する）。I C₅₀値判定のために、良好な信号を与え（ブランク）、かつ曲線の直線部分にある時点（通常は120分付近）を選ぶ。各濃度の各化合物につきブランクとしてゼロ時を採用し、これらの数値を120分のデータから差し引く。データを対照に対する阻害物質濃度の

%としてプロットする((阻害物質の蛍光÷コラゲナーゼ単独の蛍光)×100)。
対照の50%の信号を与える阻害物質濃度からI C₅₀を判定する。

IC_{50} が $0.03\mu M$ 未満であると報告された場合、 $0.3\mu M$ 、 $0.03\mu M$ 、 $0.003\mu M$ および $0.0003\mu M$ の濃度で阻害物質をアッセイする。

ゼラチナーゼ (MMP-2) の阻害

ゼラチナーゼ活性の阻害は、 $Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH_2$ 基質 ($10\mu M$) をヒトコラゲナーゼ (MMP-1) の阻害と同じ条件下で用いてアッセイされる。

$72kD$ のゼラチナーゼを $1mM$ APMA (p-アミノフェニルマーキュリックアセテート) で $4^\circ C$ において15分間活性化し、希釈して、アッセイ中の最終濃度 $100mg/ml$ となす。阻害物質をヒトコラゲナーゼ (MMP-1) の阻害と同様に希釈して、アッセイ中の最終濃度 $30\mu M$ 、 $3\mu M$ 、 $0.3\mu M$ および $0.03\mu M$ となす。各濃度につき三重試験を行う。

蛍光の読み ($360nm$ 励起、 $460nm$ 発光) をゼロ時に行い、次いで20分間隔で4時間行う。

IC_{50} をヒトコラゲナーゼ (MMP-1) の阻害と同様に判定する。 IC_{50} が $0.03\mu M$ 未満であると報告された場合、 $0.3\mu M$ 、 $0.03\mu M$ 、 $0.003\mu M$ および $0.0003\mu M$ の最終濃度で阻害物質をアッセイする。

ストロメリシン活性 (MMP-3) の阻害

ストロメリシン (stromelysin) 活性の阻害は、ワインガルテンおよびフェダーが記載した改良型分光測光アッセイ法 (Weingarten, H. および Feder, J., 脊椎動物コラゲナーゼの分光測光アッセイ法, Anal. Biochem. 147, 437-440 (1985)) に基づく。チオペプチド系基質 $[Ac-Pro-Leu-Gly-SCH[CH_2CH(CH_3)_2]CO-Leu-Gly-OC_2H_5]$ の加水分解によりメルカプタンフラグメントが生成し、これをエルマン試薬の存在下で監視できる。

ヒト組換えプロストロメリシンを、ストロメリシン $26\mu g$ 当たり $10mg/ml$ のトリプシン原液 $1\mu l$ の比率で用いて、トリプシン活性化する。トリプシンおよびストロメリシンを $37^\circ C$ で15分間インキュベートし、次いで $10mg/ml$ のダイズトリプシン阻害物質 $10\mu l$ と共に $37^\circ C$ で10分間インキュベ

ートしてトリプシン活性を停止する。

アッセイを全容量250 μ lのアッセイ用緩衝液(200mM塩化ナトリウム、50mM MESおよび10mM塩化カルシウム、pH6.0)中で96ウェルのマイクロタイタープレートにおいて行う。活性化したストロメリシンをアッセイ用緩衝液中に25 μ g/mlに希釈する。エルマン試薬(3-カルボキシ-4-ニトロフェニルジスルフィド)をジメチルホルムアミド中に1M原液として調製し、アッセイ用緩衝液中に5mMに希釈し、ウェル当たり50 μ lを用いて、最終濃度1mMを得る。

阻害物質の10mM原液をジメチルスルホキシド中に調製し、アッセイ用緩衝液中に系列希釈して、適切なウェルに50 μ lを添加することにより3 μ M、0.3 μ M、0.003 μ Mおよび0.0003 μ Mの最終濃度を得る。

ペプチド基質の300mMジメチルスルホキシド原液をアッセイ用緩衝液中に15mMに希釈し、各ウェルに50 μ lを添加して最終濃度3mMとなすことによりアッセイを開始する。ブランクはペプチド基質およびエルマン試薬からなり、酵素を含まない。生成物の形成をモレキュラー・デバイス・UVmax(Molecular Devices UVmax)プレート読取り装置により405nmで監視した。

IC₅₀値をコラゲナーゼの場合と同様に判定した。

MMP-13の阻害

ヒト組換えMMP-13を2mM APMA(p-アミノフェニルマーキュリックアセテート)により37℃で1.5時間活性化し、アッセイ用緩衝液(50mMトリス、pH7.5、200mM 塩化ナトリウム、5mM塩化カルシウム、20 μ M塩化亜鉛、0.02%ブリジ)中に400mg/mlに希釈する。96ウェルのマイクロフルオルプレートのウェル当たり25 μ lの希釈酵素を添加する。次いでアッセイに際して阻害物質および基質の添加により酵素を1:4の比率で希釈して、アッセイ中の最終濃度100mg/mlとなす。

阻害物質の10mM原液をジメチルスルホキシド中に調製し、次いでヒトコラゲナーゼ(MMP-1)阻害の阻害物質希釈方式と同様にアッセイ用緩衝液中に希釈する:各濃度のもの25 μ lをマイクロフルオルプレートに3箇所ずつ添加す

る。アッセイ中の最終濃度は $30\mu\text{M}$ 、 $3\mu\text{M}$ 、 $0.3\mu\text{M}$ および $0.03\mu\text{M}$ である。

基質 (Dnp-Pro-CHa-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH2) をヒトコラゲナーゼ (MMP-1) 阻害と同様に調製し、 $50\mu\text{l}$ を各ウェルに添加して、アッセイ中の最終濃度 $10\mu\text{M}$ となす。

蛍光の読み (360nm 励起、 460nm 発光) をゼロ時に行い、5分毎に1時間行う。

陽性対照は酵素および基質からなり、阻害物質を含まない。ブランクは基質のみからなる。

IC_{50} をヒトコラゲナーゼ (MMP-1) の阻害と同様に判定する。 IC_{50} が $0.03\mu\text{M}$ 未満であると報告された場合、 $0.3\mu\text{M}$ 、 $0.03\mu\text{M}$ 、 $0.003\mu\text{M}$ および $0.0003\mu\text{M}$ の最終濃度で阻害物質をアッセイする。

TNF産生の阻害

本発明化合物またはその薬剂的に許容しうる塩類がTNF産生を阻害しうること、したがってTNF産生が関与する疾患の処置にそれらが有効であることを、以下のインビトロアッセイにより示す：

抗凝固処理したヒト血液から、1工程ファイコルーハイパック (Ficoll-hypaque) 分離法によりヒト単球を単離した。二価カチオンを含むハンクスの平衡塩類溶液 (HBSS) 中で単球を3回洗浄し、1%BSAを含有するHBSS中に $2 \times 10^6/\text{ml}$ の密度に再懸濁した。アボット・セル (Abbott Cell) Dyn 3500分析計を用いて測定した分別計数により、単球はこれらの調製物中の全細胞の17~24%であることが示された。

単球懸濁液 $180\mu\text{l}$ を平底96ウェルプレート (コスター) に分注した。化合物およびLPS (最終濃度 $100\text{ng}/\text{ml}$) の添加により最終容量 $200\mu\text{l}$ を得た。すべての条件を三重試験で行った。加湿 CO_2 インキュベーター内において 37°C で4時間インキュベートしたのち、プレートを取り出し、遠心分離 (約 $250 \times g$ で10分)、上清を分離し、R&D ELISAキットを用いてTNF α につきアッセイした。

マトリックスメタロプロテイナーゼまたは腫瘍壊死因子 (TNF) 産生を阻害

するためにヒトに投与するには、経口、非経口および局所を含めた通常の多様な経路を採用できる。一般に有効化合物を、約0.1～25mg/kg（処置すべき対象の体重）/日、好ましくは約0.3～5mg/kgの用量で経口または非経口投与する。ただし処置すべき対象の状態に応じて当然若干の用量変更が行われるであろう。いずれにしろ投与責任者が個々の対象につき適切な用量を決定するであろう。

本発明化合物は多種多様な剤形で投与でき、一般に療法に有効な本発明化合物はこれらの剤形中に約5.0～約70重量%の濃度で存在する。

経口投与のためには、種々の賦形剤、たとえば微晶質セルロース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウムおよびグリシンを、種々の崩壊剤、たとえばデンプン（好ましくはコーンスターチ、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン）、アルギン酸および特定の複合ケイ酸塩、ならびに造粒結合剤、たとえばポリビニルピロリドン、蔗糖、ゼラチンおよびアラビアゴムと共に使用できる。さらに、滑沢剤、たとえばステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクが錠剤成形にしばしばきわめて有用である。同様な種類の固体組成物をゼラチンカプセル中に充填物として使用できる。これに関して好ましい材料には、乳糖および高分子量ポリエチレングリコールも含まれる。経口投与用として水性懸濁剤および／またはエリキシル剤が望ましい場合は、有効成分を種々の矯味矯臭剤、着色剤または色素、ならびに所望により乳化剤および／または懸濁化剤、ならびに水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、およびその種々の組合わせなどの希釈剤と組み合わせてもよい。

非経口投与（筋肉内、腹腔内、皮下および静脈内）のためには、通常は有効成分の注射用無菌液剤を調製する。ゴマ油もしくは落花生油中、またはプロピレングリコール水溶液中の本発明の有効化合物の液剤も使用できる。水溶液は必要ならば8以上のpHに適宜調整し、緩衝化し、液体希釈剤はまず等張にすべきである。これらの水溶液は静脈注射用として適している。油性溶液は動脈内、筋肉内および皮下注射用として適している。無菌条件下でのこれらの溶液の調製はすべて、当業者に周知の標準的な薬剤学的方法で容易に実施できる。

以下、本発明を実施例によって示すが、本発明をその詳細に限定するものではない。

実施例 1

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル) (2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル) アミノ] -3-メチルブチルアミド

D-パリンベンジルエステル塩酸塩 (2.4グラム、10mmol) およびトリエチルアミン (2.5グラム、3.5ml, 25mmol) の水 (50ml) および1,4-ジオキサン (50ml) の溶液に、4-メトキシベンゼンスルホニルクロライド (2.3グラム、11mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、ついで、減圧下で蒸発させることによって、大部分の溶剤を除去した。混合物を酢酸エチルで希釈し、希塩酸溶液、水およびブラインで、逐次、洗浄した。有機溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮すると、白色固体として、N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-D-パリンベンジルエステル3.6グラム (97%) ; m.p. 92~94℃が残った。

N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-D-パリンベンジルエステル (1.50グラム、4.0mmol) をナトリウムハイドライド (0.1グラム、4.2mmol) の乾燥ジメチルホルムアミド (20ml) 懸濁液に加え、30分後、t-ブチルプロモアセテート (0.8ml, 4.2mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、飽和塩化アンモニウム溶液 (3ml) を加えることによってクエンチした。減圧下、蒸発によってジメチルホルムアミドを取り除いた。残渣を酢酸エチルに取り、水およびブラインで洗浄した。硫酸マグネシウム上で乾燥後、酢酸エチルを蒸発させると、オイルが残り、これより、シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーを使用し、15%酢酸エチル-ヘキサンで分離して、2-(R)-2-[t-ブトキシカルボニルメチル (4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ] -3-メチル酪酸ベンジルエステルである透明なオイル (1.92グラム、98%) が単離された。

2-(R)-2-[t-ブトキシカルボニルメチル (4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ] -3-メチル酪酸ベンジルエステル (1.92グラム、3.

9 mmol) の塩化メチレン (28 ml) 冷却 (0℃) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (7 ml) を加えた。得られた溶液は、室温まで暖め、一晚、攪拌した。塩化メチレンおよびトリフルオロ酢酸を減圧下蒸発させると、透明なオイルとして、2-(R)-2-[カルボキシメチル(4-メトキシベンゼンスルホンイル)アミノ]-3-メチル酪酸ベンジルエステル 1.70 g (100%) が残った。

2-(R)-2-[カルボキシメチル(4-メトキシベンゼンスルホンイル)アミノ]-3-メチル酪酸ベンジルエステル (573 mg, 1.32 mmol) の塩化メチレン (12 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.46 ml, 3.28 mmol)、モルホリン (0.127 ml, 1.46 mmol) および (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリス(ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (646 mg, 1.46 mmol) を、逐次、加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、酢酸エチルで希釈した。溶液を 0.5 N 塩酸溶液およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下、濃縮した。40% 酢酸エチル-ヘキサンを使用し、残渣をシリカゲル上クロマトグラフィーにかけると、透明なオイルとして、2-(R)-2-[(4-メトキシベンゼンスルホンイル)(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)アミノ]-3-メチル酪酸ベンジルエステル 590 mg (89%) が得られた。

2-(R)-2-[(4-メトキシベンゼンスルホンイル)(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)アミノ]-3-メチル酪酸ベンジルエステル (590 mg, 1.17 mmol) のエタノール (50 ml) 溶液に、10% パラジウム担持活性炭 (200 mg) を加えた。混合物をパールシェーカー中 3 気圧水素下で 2 時間攪拌した。ナイロン (孔寸法 0.45 μm) を介する濾過によって触媒を除き、溶剤を蒸発させると、白色の発泡体として、2-(R)-2-[(4-メトキシベンゼンスルホンイル)(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)アミノ]-3-メチル酪酸 485 mg (100%) が残った。

2-(R)-2-[(4-メトキシベンゼンスルホンイル)(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)アミノ]-3-メチル酪酸 (485 mg, 1.17 mmol) の塩化メチレン (12 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.52 ml, 3.

71 mmol)、O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩(205 mg、1.28 mmol)および(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)(ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)(570 mg、1.29 mmol)を、逐次、加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、酢酸エチルで希釈した。溶液を0.1N塩酸溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで逐次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮した。20%ヘキサーン-酢酸エチルを使用して、残渣をシリカゲル上クロマトグラフィーにかけると、白色の発泡体として、2-(R)-N-ベンジルオキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)(2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル)アミノ]-3-メチルブチルアミド510 mg(84%)を与えた。

2-(R)-N-ベンジルオキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)(2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル)アミノ]-3-メチルブチルアミド(510 mg、0.98 mmol)のメタノール(50 ml)溶液に、5%パラジウム担持活性炭(120 mg)を加えた。混合物をパールシェーカー中2気圧水素下で2時間攪拌した。ナイロン(孔寸法0.45 μm)を介した濾過によって触媒を除き、溶剤を蒸発させると、白色の固体として、2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)(2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル)アミノ]-3-メチルブチルアミド418 mg(99%)が残った。¹H NMR(CDC1₃): δ 10.3(br, s, 1H), 7.90(br s, 1H, オーバーラップ), 7.86(d, J=8.8 Hz, 2H, オーバーラップ), 6.94(d, J=8.8 Hz, 2H), 4.39(d, J=17.1 Hz, 1H), 4.09(d, J=17.1 Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.80-3.48(m, 9H), 2.20-1.95(m, 1H), 0.82(d, J=6.5 Hz, 3H), 0.45(d, J=6.5 Hz, 3H); MS(LSIMS): m/z 430(M+H)。

実施例 2

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)(3-モルホリン-4-イル-3-オキシプロピル)アミノ]-3-メチルブチルアミド

N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-D-バリンベンジルエステル(2

2 グラム、5.83 mmol) の乾燥ジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液に、セシウムカーボネート (2.3 グラム、7.1 mmol) および 1-ヨード-3-ブテン (1.3 グラム、7.1 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、水に注いだ。混合物をエーテルで2度抽出し、合わせたエーテル抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を20%酢酸エチル/ヘキサンに取り；出発物質 N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-D-バリンベンジルエステル (1.5 グラム) を混合物より結晶化させ、濾過によって回収した。濾液は、減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、20%酢酸エチル/ヘキサンを溶離液として使用すると、透明なオイルとして、2-(R)-2-[ブテ-3-ニル (4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ]-3-メチル酪酸ベンジルエステル 404 mg (16%) を与えた。

2-(R)-2-[ブテ-3-ニル (4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ]-3-メチル酪酸ベンジルエステル (780 mg, 1.81 mmol) およびルテニウム (III) クロライド水和物 (10 mg, 0.048 mmol) のアセトニトリル (6 ml)、四塩化炭素 (6 ml) および水 (8 ml) の混合物に、過ヨウ素酸ナトリウム (1.7 グラム、7.9 mmol) を加えた。室温で2時間攪拌した後、混合物を塩化メチレンで希釈し、珪藻土を介して濾過した。有機層を分離し、希塩酸溶液およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮すると、オイルとして、2-(R)-2-[2-カルボキシエチル (4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ]-3-メチル酪酸ベンジルエステル 710 mg (87%) が残った。

これとは別に、中間体 2-(R)-2-[2-カルボキシエチル (4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ]-3-メチル酪酸ベンジルエステルは、以下の高収率の方法によって製造した：

N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-D-バリンベンジルエステル (18.8 グラム、49.8 mmol) をナトリウムハイドライド (1.3 グラム、54 mmol) の乾燥ジメチルホルムアミド (200 ml) 懸濁液に加え、1.5 時間後、アリルブロマイド (4.7 ml, 54 mmol) の溶液を加えた。得られた混合物を室

温で一晩攪拌し、ついで、飽和塩化アンモニウム溶液を加えることによってクエンチした。減圧下、蒸発によって、ジメチルホルムアミドを除去した。残渣をエーテルに取り、水およびブラインで洗浄した。硫酸マグネシウム上で乾燥後、エーテルを蒸発させると、オイルが残り、それより、シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーを使用し、10%酢酸エチル-ヘキサンで溶離し、ついで、20%酢酸エチル-ヘキサンで溶離して、透明なオイルとして、2-(R)-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)プロペ-2-ニルアミノ]-3-メチル酪酸ベンジルエステル(18.1グラム、87%)が単離された。

ボラン/ジスルフィド錯体の塩化メチレン(1.45ml, 2.9mmol)の1M溶液に、2-(R)-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)プロペ-2-ニルアミノ]-3-メチル酪酸ベンジルエステル(3.6グラム、8.6mmol)の塩化メチレン(8ml)溶液を加えた。溶液を室温で4時間攪拌し、その時点で、さらに、ボラン/ジスルフィド錯体の塩化メチレン(2.0ml, 4.0mmol)の1M溶液を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、三酸化クロム(5.1グラム、51.6mmol)の酢酸(31ml)の機械的に攪拌した溶液に、-5℃~-10℃の内部温度に保ちつつ、滴下した。室温で一晩攪拌した後、混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、(硫酸マグネシウムで)乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、クロロホルム、および、2%メタノール-クロロホルムで逐次溶離すると、オイルとして、2-(R)-2-[2-カルボキシエチル(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチル酪酸ベンジル2.42グラム(63%)を与えた。

2-(R)-2-[2-カルボキシエチル(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチル酪酸ベンジルエステル(710mg, 1.58mmol)の塩化メチレン(15ml)溶液に、トリエチルアミン(0.47ml, 3.35mmol)、モルホリン(0.15ml, 1.72mmol)および(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(769mg, 1.74mmol)を逐次加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、塩化メチレンで希釈した。溶液を0.5N塩酸溶液およびブラインで洗浄

し、硫

酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮した。20%ヘキサン-酢酸エチルを使用し、固体の残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにかけると、透明なオイルとして、2-(R)-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロピルアミノ)-3-メチル酪酸ベンジルエステル 725mg (88%)を与えた。

2-(R)-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロピルアミノ)-3-メチル酪酸ベンジルエステル (725mg, 1.40mmol) のエタノール (35ml) 溶液に、10%パラジウム担持活性炭 (50mg) を加えた。混合物をパールシェーカー中3気圧水素下で3時間攪拌した。ナイロン (孔寸法0.45 μm) を介した濾過によって触媒を除き、溶剤を蒸発させると、白色の固体として、2-(R)-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロピルアミノ)-3-メチル酪酸 540mg (90%) が残った。

2-(R)-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロピルアミノ)-3-メチル酪酸 (540mg, 1.26mmol) および1-ヒドロキシベンズトリアゾール水和物 (205mg, 1.33mmol) の乾燥ジメチルホルムアミド (12ml) 溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (289mg, 1.51mmol) を加えた。30分間攪拌した後、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (350mg, 5.04mmol) を加え、次いで、トリエチルアミン (1.0ml, 7.17mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、酢酸エチルで希釈した。溶液を、水、0.5N塩酸溶液およびブラインで、逐次、洗浄した。ついで、溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮すると、白色の発泡体が残った。この物質をトルエンに溶解し、濾過し、濃縮した。残渣をエーテルですり潰すと、固体として、2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロピルアミノ)-3-メチルブチルアミド 200mg (36%) を与えた。¹HNMR (CDCl₃) : δ 9.35(br s, 1H), 7

.73(d, J=8.9Hz, 2H), 6.95(d, J=8.9Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 3.83-3.73(m, 1H)

3.70-3.52(m, 7H), 3.46-3.43(m, 2H), 3.41-3.29(m, 1H), 2.92-2.69(m, 2H), 2.30-2.17(m, 1H), 0.84(d, J=6.5Hz, 3H), 0.41(d, J=6.5Hz, 3H); MS (粒子ビーム) : m/z 444(M+H), 428, 383, 329; C₁₉H₃₀N₃O₇S (M+H)に対するHR MS計算値: 444.1804, 測定値: 464.1818。

実施例3～実施例6の標題化合物は、2-(R)-2-[2-カルボキシエチル(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチル酪酸ベンジルエステルを出発物質として使用し、それを示したアミンとカップリングさせ、実施例2に記載した方法と類似の方法によって製造した。

実施例 3

2-(R)-2-[(2-ベンジルカルバモイルエチル)(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド

ベンジルアミンとカップリングした; ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 10.72(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.39(m, 1H), 7.74(d, J=9.0Hz, 2H), 7.32-7.21(m, 5H), 7.05(d, J=9.0Hz, 2H), 4.21(d, J=5.9Hz, 2H), 4.02-3.87(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.63(d, J=10.8Hz, 1H), 3.29-3.17(m, 1H), 2.71-2.57(m, 1H), 2.52-2.40(m, 1H), 2.06-1.94(m, 1H), 0.77(d, J=6.6Hz, 3H), 0.74(d, J=6.5Hz, 3H); MS (LSIMS) : m/z 464(M+H); C₂₂H₃₀N₃O₆S (M+H)に対するHR MS計算値: 464.1855; 測定値: 464.1832。

実施例 4

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)(2-ピリジニル-3-イルメチル)カルバモイル]エチルアミノ]-3-メチルブチルアミド

3-ピリジルメチルアミンとカップリングした: ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 10.72(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.49-8.42(m, 3H), 7.73(d, J=8.9Hz, 2H), 7.63-7.60(m, 1H), 7.32(dd, J=4.8, 7.8Hz, 1H), 7.05(d, J=8.9Hz, 2H), 4.23(d, J=5.8Hz, 2H), 4.00-3.88(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.62(d, J=10.8Hz, 1H), 3

.27-3.17(m, 1H), 2.69-2.58(m, 1H), 2.52-2.41(m, 1H), 2.07-1.94(m, 1H), 0.76(d, J=6.5Hz, 3H), 0.72(d, J=6.4Hz, 3H); MS (LSIMS) : m/z 465(M⁺)

H)。

実施例 5

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)(2-メチルピリジン-3-イルメチル)カルバモイル]エチル)アミノ]-3-メチルブチルアミド

3-(N-メチルアミノメチル)ピリジンとカップリングした：¹HNMR (DMSO-d₆) : δ 10.75(br s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.52-8.29(m, 2H), 7.75(d, J=8.8Hz, 1.4H), 7.67(d, J=8.8Hz, 0.6H), 7.62-7.58(m, 1H), 7.42-7.32(m, 1H), 7.06(d, J=8.8Hz, 1.4H), 7.01(d, J=8.8Hz, 0.6H), 4.55-4.41(m, 2H), 3.94-3.82(m, 1H), 3.81(s, 2.1H), 3.80(s, 0.9H), 3.68-3.60(m, 1H), 3.33-3.19(m, 1H), 2.90-2.50(m, 2H), 2.88(s, 2.1H, オーバーラップ), 2.79(s, 0.9H), 2.05-1.80(m, 1H), 0.79-0.63(m, 6H); MS (サーモスプレー) : m/z 479(M⁺H), 364。

実施例 6

4-(3-[(1-(R)-1-ヒドロキシカルバモイル-2-メチルプロピル)(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]プロピオニル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

t-ブチル-1-ピペラジンカルボキシレートとカップリングした：¹HNMR (DMSO-d₆) : δ 10.77(br s, 1H), 8.93(s, 1H), 7.74(d, J=8.9Hz, 2H), 7.06(d, J=8.9Hz, 2H), 3.90-3.80(m, 1H), 3.82(s, 3H, オーバーラップ), 3.64(d, J=10.8Hz, 1H), 3.60-3.16(m, 9H), 2.80-2.71(m, 1H), 2.59-2.47(m, 1H), 2.03-1.91(m, 1H), 1.39(s, 9H), 0.77(d, J=6.5Hz, 3H), 0.71(d, J=6.5Hz, 3H); MS (サーモスプレー) : m/z 543(M⁺H), 443, 382, 328。

実施例 7

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)(3

－オキソ－3－ピペラジン－1－イルプロピル) アミノ]－3－メチルブチルアミド塩酸塩

4－(3－[(1－(R)－1－ヒドロキシカルバモイル－2－メチルプロピ

ル) (4－メトキシベンゼンスルホニル) アミノ] プロピオニル) ピペラジン－1－カルボン酸 t－ブチルエステル [実施例6] (430mg, 0.79mmol) の塩化メチレン (11ml) 溶液を0℃に冷却した。ついで、塩化水素ガスを溶液に通し、約0.5分間バブルさせた。1時間かけて、攪拌しつつ、溶液を室温まで暖めた。蒸発によって、揮発物を除き、残渣を濾過し、塩化メチレンで洗浄し、固体の2－(R)－N－ヒドロキシ－2－[(4－メトキシベンゼンスルホニル) (3－オキソ－3－ピペラジン－1－イルプロピル) アミノ]－3－メチルブチルアミド塩酸塩 375mg (99%) を収集した。¹NMR (DMSO-d₆) : δ 10.78(br s, 1H), 9.16(br s, 1H), 7.74(d, J=8.8Hz, 2H), 7.07(d, J=8.9Hz, 2H), 3.82(s, 3H), 3.62(br s, 4H), 3.38-3.18(m, 1H), 3.16-3.07(br s, 2H), 3.07-2.98(br s, 2H), 2.83-2.73(m, 1H), 2.65-2.53(m, 1H), 2.06-1.90(m, 1H), 0.76(d, J=6.5Hz, 3H), 0.72(d, J=6.5Hz, 3H)。δ 4.0～3.5のブロードな水ピークがこの化合物の若干のシグナルを邪魔した；MS (サーモスプレー) : m/z 443(M+H), 382, 328。

実施例 8

2－(R)－2－[(ベンジルカルバモイルメチル) (4－メトキシベンゼンスルホニル) アミノ]－N－ヒドロキシ－3－メチルブチルアミド

2－(R)－2－[カルボキシメチル (4－メトキシベンゼンスルホニル) アミノ]－3－メチル酪酸ベンジルエステル (実施例1) (905mg, 2.08mmol) の塩化メチレン (18ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.72ml, 5.14mmol)、ベンジルアミン (0.25ml, 2.29mmol) および (ベンゾトリアゾール－1－イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1.01グラム, 2.28mmol) を逐次加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、酢酸エチルで希釈した。溶液を0.5N塩酸溶液およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮した。2 : 5 : 16

比の塩化メチレン／酢酸エチル／ヘキサンを使用し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにかけると、透明なオイルとして、2-(R)-2-[(ベンジルカルバモイルメチル)(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチル

ル酪酸ベンジルエステル933mg(86%)を与えた。

2-(R)-2-[(ベンジルカルバモイルメチル)(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチル酪酸ベンジルエステル(933mg, 1.17mmol)のエタノール(50ml)溶液に、10%パラジウム担持活性炭(85mg)を加えた。混合物をパールシェーカー中3気圧水素下で4時間攪拌した。ナイロン(孔寸法0.45μm)を介した濾過によって触媒を除き、溶剤を蒸発させると、白色の発泡体として、2-(R)-2-[(ベンジルカルバモイルメチル)(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチル酪酸755mg(98%)が残った。

2-(R)-2-[(ベンジルカルバモイルメチル)(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチル酪酸(655mg, 1.51mmol)および1-ヒドロキシベンズトリアゾール水和物(224mg, 1.46mmol)の乾燥ジメチルホルムアミド(15ml)溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(316mg, 1.65mmol)を加えた。30分間攪拌した後、ヒドロキシルアミン塩酸塩(416mg, 6.0mmol)を加え、ついで、N-メチルモルホリン(0.99ml, 9.0mmol)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、酢酸エチルで希釈した。溶液を、水、0.5N塩酸溶液およびブラインで、逐次、洗浄した。ついで、溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮すると、白色の発泡体が残し、これをシリカゲル上クロマトグラフィーにかけ、酢酸エチルで溶離すると、白色の発泡体として、2-(R)-2-[(ベンジルカルバモイルメチル)(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-N-ヒドロキシ-3-メチル-β-チラミド570mg(84%)を与えた；¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 10.75(br s, 1H), 8.90(s, 1H), 8.47(m, 1H), 7.85(d, J=8.9Hz, 2H), 7.83-7.19(m, 5H), 7.04(d, J=8.9Hz, 2H), 4.37(d, J=11.4Hz, 1H), 4.28(d, J=5.9Hz, 2H), 3.89(d, J=11.4Hz, 1H), 3.82(s, 3H)

, 3.45(d, J=10.3Hz, 1H), 1.90-1.79(m, 1H), 0.73(d, J=6.3Hz, 6H); MS (LSIMS) : m/z 450 (M+H).

実施例 9

2-(R)-2-[(ベンジルメチルカルバモイルメチル) (4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ] -N-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルアミド

2-(R)-2-[カルボキシメチル (4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ] -3-メチル酪酸ベンジルエステル (実施例1) (1.05グラム, 2.41mmol)の塩化メチレン(20ml)溶液に、トリエチルアミン(0.84ml, 6.0mmol)、N-ベンジルメチルアミン (0.34ml, 2.63mmol) および (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1.17グラム, 2.69mmol) を逐次加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、酢酸エチルで希釈した。溶液を0.5N塩酸溶液およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮した。35%酢酸エチル-ヘキサン (+カラムに試料を負荷するための少量の塩化メチレン) を使用し、シリカゲル上残渣をクロマトグラフィーにかけると、透明なオイルとして、2-(R)-2-[(ベンジルメチルカルバモイルメチル) (4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ] -3-メチル酪酸ベンジルエステル1.14グラム (88%) を与えた。

2-(R)-2-[(ベンジルメチルカルバモイルメチル) (4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ] -3-メチル酪酸ベンジルエステル (1.14グラム, 2.12mmol) のエタノール (100ml) 溶液に、10%パラジウム担持活性炭 (400mg) を加えた。混合物をパールシェーカー中3気圧水素下で3時間攪拌した。ナイロン (孔寸法0.45μm) を介した濾過によって触媒を除き、溶剤を蒸発させると、白色の発泡体として、2-(R)-2-[(ベンジルメチルカルバモイルメチル) (4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ] -3-メチル酪酸902mg (95%) が残った。

2-(R)-2-[(ベンジルメチルカルバモイルメチル) (4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ] -3-メチル酪酸 (902mg, 2.01mmol) の塩

化メチレン (20 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.90 ml, 6.42 mmol)、
O-アリルヒドロキシルアミン塩酸塩 (242 mg, 2.21 mmol) および (ベンゾ
トリアゾール-1-イルオキシ) トリス- (ジメチルアミノ) ホスホニウム
へ

キサフルオロホスフェート (978 mg, 2.21 mmol) を逐次加えた。混合物を
室温で一晩攪拌し、ついで、酢酸エチルで希釈した。溶液を 0.5 N 塩酸溶液お
よびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮した。40%
ヘキサン-酢酸エチルを使用し、シリカゲル上残渣をクロマトグラフィーにかけ
ると、オイルとして、2-(R)-N-アリルオキシ-2-[(ベンジルメチルカルバモイルメチル)
(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチルブチルアミド 1.008 g (100%) を与えた。

2-(R)-N-アリルオキシ-2-[(ベンジルメチルカルバモイルメチル)
(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチルブチルアミド (500 mg, 0.99 mmol) の塩化メチレン (40 ml) 溶液に、ビス (トリフェニル
ホスフィン) パラジウム (II) クロライド (280 mg, 0.4 mmol) を加え、
ついで、トリブチル錫ハイドライド (0.43 ml, 2.2 mmol) を滴下した。溶
液を室温で 1 時間攪拌し、塩化メチレンで希釈し、1 N 塩酸溶液で洗浄し、硫酸
マグネシウム上で乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチルに取り、濾過して、固体
を除いた。濃縮後、シリカゲル上で濾液をクロマトグラフィーにかけ、クロロホルム、
および、ついで、2%メタノール-クロロホルムで溶離すると、白色の固
体として、2-(R)-2-[(ベンジルメチルカルバモイルメチル)(4-メ
トキシベンゼンスルホニル)アミノ]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルア
ミド (340 mg, 74%) を与えた。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 10.66 (br s, 1H), 8.87 (br s, 0.6H), 8.84 (s, 0.4H), 7.91 (d, J=8.9 Hz, 1.2H), 7.78 (d, J=8.9 Hz, 0.8H), 7.43-7.21 (m, 5H), 7.05 (d, J=8.9 Hz, 1.2H), 7.00 (d, J=8.9 Hz, 0.8H), 4.72 (d, J=17.7 Hz, 0.4H), 4.70 (d, J=17.7 Hz, 0.6H), 4.59-4.42 (m, 1H), 4.25 (d, J=17.8 Hz, 0.6H), 4.07 (d, J=17.7 Hz, 0.4H), 3.82 (s, 3H), 3.46-3.40 (m, 1H), 2.91 (s, 1.8H), 2.83 (s, 1.2H), 1.92-1.70 (m, 1H), 0.75-0

. 69(m, 6H); MS (サーモスプレー) : m/z 464(M+H), 307, 239.

実施例 10～実施例 11 の標題化合物は、2-(R)-2-[カルボキシメチル(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチル酪酸ベンジルエステル(実施例 1)を出発物質として使用し、示したアミンとカップリングし、実

施例 9 に記載した方法と類似の方法によって製造した。

実施例 10

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-([4-メトキシベンゼンスルホニル]-[(2-モルホリン-4-イルエチルカルバモイル)メチル]アミノ)-3-メチルブチルアミド

4-(2-アミノエチル)モルホリンとカップリングした：¹HNMR (DM SO-d₆) : δ 10.74(br s, 1H), 8.90(br s, 1H), 7.84(br s, 1H, オーバーラップ), 7.84(d, J=8.8Hz, 2H), 7.06(d, J=8.8Hz, 2H), 4.33(d, J=17.5Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.78(d, J=17.5Hz, 1H), 3.57-3.54(m, 4H), 3.49(d, J=10.2Hz, 1H), 3.28-3.06(m, 2H), 2.34-2.30(m, 6H), 1.93-1.77(m, 1H), 0.77-0.74(m, 6H)。

実施例 11

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)アミノ]-3-メチルブチルアミド

ピロリジンとカップリングした：¹HNMR (CD₃OD) : δ 7.90(d, J=8.9Hz, 2H), 7.04(d, J=8.9Hz, 2H), 4.50(d, J=17.6Hz, 1H), 4.15(d, J=17.6Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.56-3.39(m, 5H), 2.07-1.82(m, 5H), 0.83(d, J=6.6Hz, 3H), 0.73(d, J=6.6Hz, 3H); MS (サーモスプレー) : m/z 414(M+1); C₁₈H₂₈N₃O₆S に対する HRMS 計算値(M+H): 414.1699; 測定値: 414.1703。

実施例 12

2-[ジメチルカルバモイルメチル(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド

2-(R)-2-[カルボキシンメチル(4-メトキシベンゼンスルホニル)ア

ミノ] - 3-メチル酪酸ベンジルエステル (実施例1) (1.89グラム、4.34mmol) のチオニルクロライド (25ml) 溶液を1時間加熱還流した。冷却後、過剰のチオニルクロライドを蒸発させた。残渣を塩化メチレン (50ml) に取り、溶液を氷冷バスで冷却した。ジメチルアミンガスを溶液に1時間通し、バブルさ

せた。溶剤を蒸発後、残渣を酢酸エチルに取り、1N塩酸溶液、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮すると、オイルとして、ジメチルカルバモイルメチル (4-メトキシベンゼンスルホンル) アミノ-3-メチル酪酸ベンジルエステル 1.77グラム (88%) が残った。

ジメチルカルバモイルメチル (4-メトキシベンゼンスルホンル) アミノ] - 3-メチル酪酸ベンジルエステル (1.77グラム、3.83mmol) のエタノール (100ml) 溶液に、10%パラジウム担持活性炭 (644mg) を加えた。混合物をパールシェーカー中3気圧水素下で1.5時間攪拌した。ナイロン (孔寸法0.45μm) を介した濾過によって触媒を除き、溶剤を蒸発させると、白色の発泡体として、ジメチルカルバモイルメチル (4-メトキシベンゼンスルホンル) アミノ-3-メチル酪酸 1.42グラム (100%) が残った。

ジメチルカルバモイルメチル (4-メトキシベンゼンスルホンル) アミノ-3-メチル酪酸 (1.42グラム、3.81mmol) および1-ヒドロキシベンズトリアゾール水和物 (687mg, 4.48mmol) の乾燥ジメチルホルムアミド (7ml) 溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (974mg, 5.08mmol) を加えた。30分間攪拌した後、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.17グラム、16.8mmol) を加え、ついで、N-メチルモルホリン (2.8ml, 25.5mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルに取り、得られた溶液を水、0.5N塩酸溶液およびブラインで逐次洗浄した。ついで、溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮すると、オイルが残り、これをシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル、5%メタノール-クロロホルムおよび10%メタノール-クロロホルムで溶離すると、白色の固体として、2-[ジメチルカルバモイルメチル

(4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ] -N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド 390 mg (26%) を与えた。¹HNMR (DMSO-d₆) : δ 10.70 (brs, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.9Hz, 2H), 4.62 (d, J=17.7Hz, 1H), 1.14 (d, J=17.7Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.40 (d, J=10.4Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.88-1.72 (m, 1H), 0.72 (d, J=6.5Hz, 6H); M

S (サーモスプレー) : m/z 388 (M+1); C₁₆H₂₆N₃O₆S に対する HRMS 計算値 (M+H): 388.1542; 測定値: 388.1592。

実施例 13

2-(R)-2-N-ヒドロキシ-2-((4-メトキシベンゼンスルホニル) ([ピリジン-3-イルメチル) カルバモイル]メチル) アミノ)-3-メチルブチルアミド

2-(R)-N-ヒドロキシ-2-((4-メトキシベンゼンスルホニル) ([ピリジン-3-イルメチル) カルバモイル]メチル) アミノ)-3-メチルブチルアミドは、2-(R)-2-[カルボキシメチル(4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ]-3-メチル酪酸ベンジルエステル (実施例1) より出発して、これを、酸クロライドを経て、3-ピリジルメチルアミンとカップリングさせ、実施例12の方法と同じ方法によって製造した。¹HNMR (CD₃OD) : δ 8.55-8.53 (m, 1H), 8.43-8.40 (m, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H, オーバーラップ), 7.86 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.40 (dd, J=4.8, 7.8Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.9Hz, 2m), 4.50 (d, J=17.5Hz, 1H), 4.39 (d, J=17.5Hz, 1H), 4.32 (d, J=17.7Hz, 1H), 4.02 (d, J=17.7Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (d, J=10.3Hz, 1H), 2.08-1.93 (m, 1H), 0.85 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.70 (d, J=6.5Hz, 3H); MS (サーモスプレー) : m/z 451 (M+H), 336, 320。

実施例 14

N-ヒドロキシ-[(4-メトキシベンゼンスルホニル) (2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル) アミノ]アセトアミド

イミノ酢酸ジナトリウム塩・1水和物 (5.0 グラム、25.6 mmol) のジオ

キサン (5.0 ml) および水 (5.0 ml) 溶液に、トリエチルアミン (5.3 ml, 3.8 mmol) を加え、続いて、4-メトキシベンゼンスルホニルクロライド (5.8 g, 28.0 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、塩化メチレンで希釈した。溶液を1 N塩酸溶液、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮すると、白色固体として、[カルボキシメチル (4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ] 酢酸 3.83 g (49%) が残った。

無水酢酸 (1.5 ml) 中の [カルボキシメチル (4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ] 酢酸 (0.5 g, 1.65 mmol) を緩やかに暖めることによって無水酢酸に溶解させた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。減圧下、蒸発によって無水酢酸を除去し；残渣を塩化メチレンに溶解し、モルホリン (0.16 ml, 1.82 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、1 Nの塩酸溶液、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮すると、オイルとして、[(4-メトキシベンゼンスルホニル) (2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル) アミノ] 酢酸 0.33 g (54%) を与えた。

[(4-メトキシベンゼンスルホニル) (2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル) アミノ] 酢酸 (0.33 g, 0.89 mmol) の塩化メチレン (1.0 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.43 ml, 3.1 mmol)、O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.15 g, 0.94 mmol) および (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (0.43 g, 0.97 mmol) を逐次加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、酢酸エチルで希釈した。溶液を0.5 N塩酸溶液、水およびブラインで逐次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮した。酢酸エチルを使用して、シリカゲル上残渣をクロマトグラフィーにかけると、白色の固体として、N-ベンジルオキシ [(4-メトキシベンゼンスルホニル) (2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル) アミノ] アセトアミド 0.33 g (78%) を与えた。

N-ベンジルオキシ [(4-メトキシベンゼンスルホニル) (2-モルホリ

ン-4-イル-2-オキソエチル) アミノ] アセトアミド(0.33グラム、0.69mmol)のメタノール(35ml)溶液に、5%パラジウム担持活性炭(85mg)を加えた。混合物をパールシェーカー中2気圧水素下で1.5時間攪拌した。ナイロン(孔寸法0.45μm)を介した濾過によって触媒を除き、溶剤を蒸発させた。残渣をシリカゲル上クロマトグラフィーにかけ、5%メタノール-塩化メチレンで溶離すると、白色の固体として、N-メトキシ-[(4-メトキシ

ベンゼンスルホニル) (2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル) アミノ] アセトアミド65mg(24%)を与えた。¹HNMR(CD₃OD): δ 7.82(d, J=9.0Hz, 2H), 7.08(d, J=9.0Hz, 2H), 4.24(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.84(s, 2H), 3.68-3.64(m, 4H), 3.58-3.50(m, 4H); MS(サーモスプレー): m/z 388(M+1), 387(M); C₁₆H₂₂N₃O₇S(M+H)に対するHRMS計算値: 388.1178; 測定値: 338.1180。

実施例15~実施例16の標題化合物は、[カルボキシメチル(4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ] 酢酸を出発物質とし使用し、無水酢酸で処理後、示したアミンとカップリングさせることにより実施例14に記載したと類似の方法によって製造した。

実施例 15

N-ヒドロキシー [(4-メトキシベンゼンスルホニル) (2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル) アミノ] アセトアミド

ピロリジンとカップリングした:¹HNMR(DMSO-d₆): δ 11.26(br s, 1H), 8.89(s, 1H), 7.81(d, J=8.9Hz, 2H), 7.10(d, J=8.9Hz, 2H), 4.09(s, 2H), 3.85(s, 3H), 3.74(s, 2H), 3.45-3.25(m, 4H), 1.93-1.72(m, 4H); MS(サーモスプレー): m/z 372(M+1); C₁₅H₂₁N₃O₆Sに対する分析計算値: C, 48.51; H, 5.70; N, 11.31。測定値: C 48.51; H, 5.82; N, 11.24。

実施例 16

2- [ジメチルカルバモイルメチル (4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ]

] N-ヒドロキシアセトアミド

ジメチルアミンとカップリングした：mp: 170℃ (分解) ; ^1H NMR (DM SO- d_6) : δ 10.69(br s, 1H), 8.88(s, 1H), 7.91(d, J=8.9Hz, 2H), 7.06(d, J=8.9Hz, 2H), 4.19(s, 2H), 3.85(s, 3H), 3.73(s, 2H), 2.94(s, 3H), 2.84(s, 3H) ; MS (サーモスプレー) : m/z 346(M+1); $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ に対する分析計算値：C, 45.21; H, 5.55; N, 12.17。測定値：C, 44.93, H, 5.61; N, 12.03。

実施例 17

2-(R)-2-[(2-カルバモイルエチル)(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド

2-(R)-2-[(2-カルボキシエチル)(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチル酪酸ベンジルエステル(実施例2)(900mg, 2.0mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に、チオニルクロライド(0.16ml, 2.2mmol)を加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌し、ついで、減圧で濃縮した。残渣を塩化メチレン(10ml)に溶解後、溶液にアンモニアガスを通しバブルさせた。溶液を室温で一晩攪拌し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーにかけ、2%メタノール-クロロホルムで分離すると、透明なオイルとして、2-(R)-2-[(2-カルバモイルエチル)(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-N-ヒドロキシ-3-メチル酪酸ベンジルエステル(275mg, 31%)を与えた。

2-(R)-2-[(2-カルバモイルエチル)(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-N-ヒドロキシ-3-メチル酪酸ベンジルエステル(275mg, 0.61mmol)のエタノール(15ml)溶液に10%パラジウム担持活性炭(30mg)を加えた。混合物をパールシェーカー中3気圧水素下で5時間攪拌した。珪藻土を介した濾過によって触媒を除き、溶剤を蒸発させると、白色の発泡体として、2-(R)-2-[(2-カルバモイルエチル)(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-N-ヒドロキシ-3-メチル酪酸211mg(96%)が残った。

2-(R)-2-[(2-カルバモイルエチル)(4-メトキシベンゼンスルホンイル)アミノ]-N-ヒドロキシ-3-メチル酪酸(205mg, 0.57mmol)および1-ヒドロキシベンズトリアゾール水和物(85mg, 0.55mmol)の乾燥ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(120mg, 0.63mmol)を加えた。30分間攪拌した後、ヒドロキシルアミン塩酸塩(158mg, 2.3mmol)を加え、ついで、N-メチルモルホリン(0.37ml, 3.4mmol)を加えた。混合物を

室温で一晩攪拌し、ついで、酢酸エチルで希釈した。溶液を水およびブラインで洗浄した。溶液を、ついで、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮すると、オイルが残り、これは、シリカゲル上クロマトグラフィーにかけ、2%メタノール-クロロホルムで溶離すると、白色の固体として、2-(R)-2-[(2-カルバモイルエチル)(4-メトキシベンゼンスルホンイル)アミノ]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド45mg(21%)を与えた。¹HNMR(DMSO-d₆): δ 10.74(br s, 1H), 8.91(br s, 1H), 7.74(d, J=8.8Hz, 2H), 7.33(br s, 1H), 7.07(d, J=8.8Hz, 2H), 6.79(br s, 1H), 3.93-3.85(m, 1H, オーバーラップ), 3.83(s, 3H), 3.64(d, J=10.7Hz, 1H), 3.25-3.12(m, 1H), 2.62-2.48(m, 1H), 2.42-2.30(m, 1H), 2.06-1.94(m, 1H), 0.79(d, J=6.6Hz, 3H), 0.76(d, J=6.6Hz, 3H); MS(サーモスプレー): m/z 374(M+H)。

実施例 18

2-(R)-2-[(2-t-ブトキシカルボニルエチル)(4-メトキシベンゼンスルホンイル)アミノ]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド

N, N-ジメチルホルムアミドジ-t-ブチルアセタール(1.9ml, 7.9mmol)のトルエン(15ml)溶液を、2-(R)-2-[(2-カルボキシエチル)(4-メトキシベンゼンスルホンイル)アミノ]-3-メチル酪酸ベンジルエステル(実施例2)(900mg, 2.0mmol)のトルエン溶液に80℃で滴下した。80℃に2時間加熱した後、混合物を冷却し、濃縮すると、コハク色のオイルが残り、これをシリカゲル上クロマトグラフィーにかけ、クロロホルムで溶離

すると、オイルとして、2-(R)-2-[(2-tert-ブトキシカルボニルエチル)(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチル酪酸ベンジルエステル3.75mg(37%)を与えた。

2-(R)-2-[(2-tert-ブトキシカルボニルエチル)(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチル酪酸ベンジルエステル(370mg, 0.73mmol)のエタノール(20ml)溶液に、10%パラジウム担持活性炭(40mg)を加えた。混合物をパールシェーカー中3気圧水素下で5時間攪拌した。珪藻土を介した濾過によって触媒を除き、溶剤を蒸発させると、白色の発泡体とし

て、2-(R)-2-[(2-tert-ブトキシカルボニルエチル)(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチル酪酸30mg(100%)が残った。

2-(R)-2-[(2-tert-ブトキシカルボニルエチル)(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3-メチル酪酸(303mg, 0.73mmol)および1-ヒドロキシベンズotリアゾール水和物(108mg, 0.70mmol)の乾燥ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(153mg, 0.80mmol)を加えた。45分間攪拌した後、ヒドロキシルアミン塩酸塩(203mg, 2.9mmol)を加え、ついで、N-メチルモルホリン(0.48ml, 4.4mmol)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル上クロマトグラフィーにかけ、2%メタノール-クロロホルムで溶離し、再度、10%酢酸エチル-ヘキサンで溶離すると、白色の発泡体として、2-(R)-2-[(2-tert-ブトキシカルボニルエチル)(4-メトキシベンゼンスルホニル)-アミノ]-N-ヒドロキシー-3-メチルブチルアミド135mg(43%)を与えた。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 10.77(br s, 1H), 7.74(d, J=8.9Hz, 2H), 7.08(d, J=8.9Hz, 2H), 3.93-3.82(m, 1H, オーバーラップ), 3.83(s, 3H), 3.64(d, J=10.8Hz, 1H), 3.26-3.14(m, 1H), 2.70-2.60(m, 1H), 2.50-2.38(m, 1H), 2.04-1.91(m, 1H); 1.38(s, 9H), 0.78(d, J=6.5Hz, 3H), 0.72(d, J=6.5Hz, 3H); MS (サーモスプレー) : m/z 431(M+H), 375, 314.

実施例 19

2-(R)-2-[(2-カルボキシエチル)(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド

2-(R)-2-[(2-*t*-ブトキシカルボニルエチル)(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド(実施例18)(100mg, 0.23mmol)の塩化メチレン(1ml)の0℃溶液に、トリフルオロ酢酸(1ml)を加えた。一晩攪拌しつつ、混合物を室温まで暖めた。トリフルオロ酢酸および塩化メチレンの蒸発後、残渣をシリカゲル上クロマトグラフィーにかけ、5%メタノール-クロロホルムで溶離した。適当な画分を濃縮

すると、白色の固体として、2-(R)-2-[(2-カルボキシエチル)(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-N-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミド35mg(41%)を与えた。¹HNMR(DMSO-*d*₆): δ 10.79(br s, 1H), 8.97(br s, 1H), 7.76(d, J=8.9Hz, 2H), 7.09(d, J=8.9Hz, 2H), 3.95-3.82(m, 1H, オーバーラップ), 3.84(s, 3H), 3.66(d, J=10.8Hz, 1H), 3.30-3.20(m, 1H), 2.73-2.62(m, 1H), 2.50-2.40(m, 1H), 2.07-1.94(m, 1H), 0.80(d, J=6.5Hz, 3H), 0.74(d, J=6.5Hz, 3H); MS(サーモスプレー): m/z 375(M⁺H), 314.

【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】1997年2月26日

【補正内容】

腫瘍壊死因子は多数の感染症および自己免疫疾患に関与することが認められた (W. Friers, *FEBS Letters*, 1991, 285, 199)。さらに、TNFは敗血症および敗血症性ショックに見られる炎症性反応の主な媒介物質であることが示された (C. E. Spoonerら, *Clinical Immunology and Immunopathology*, 1992, 62, S11)。

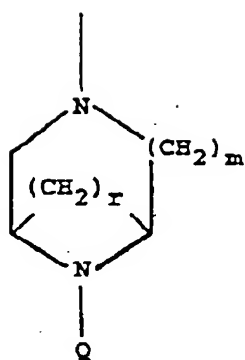
欧州特許出願公開第606046号は、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害活性をもつスルホキシヒドロキサム酸化合物につき述べている。式Iのスルホンアミド基の窒素に結合したメチレン基における置換基Rは、下記の式Iの化合物中の対応する-C(O)X基とは異なる構造をもつ。

発明の概要

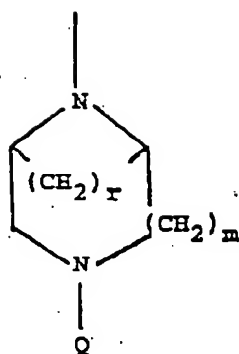
これらにおいて R^9 および R^{10} はそれぞれ独立して水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルよりなる群から選ばれ； R^8 は $R^{11}O$ または $R^{11}R^{12}N$ であり、これらにおいて R^{11} および R^{12} はそれぞれ独立して水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルよりなる群から選ばれる]；

あるいは R^1 と R^2 はそれらが結合している窒素と一緒にあって、ピペラジニルを形成してもよい；

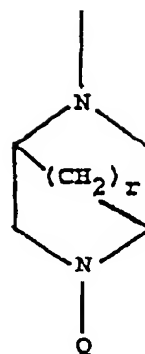
あるいは R^1 と R^2 、または R^9 と R^{10} 、または R^{11} と R^{12} はそれらが結合している原子と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アシルピペラジニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルピペラジニル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールピペラジニル、 $(C_5 \sim C_9)$ ヘテロアリールピペラジニル、または以下のものよりなる群から選ばれる架橋ジアザビシクロアルキル環：



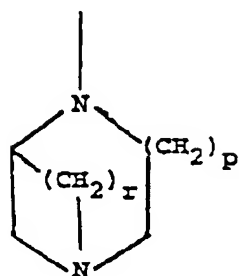
a



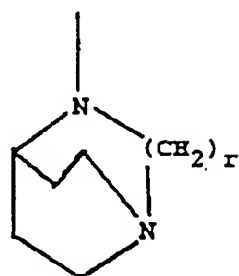
b



c



d



e

[式中、

r は 1、2 または 3 であり；

m は 1 または 2 であり；

p は 0 または 1 であり；そして

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 96/02679

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07C311/29 C07D295/18 C07D213/56 A61K31/535 A61K31/44
A61K31/495 A61K31/40 A61K31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 606 045 (CIBA-GEIGY AG) 13 July 1994 see the whole document ---	1-15,18
A	WO,A,90 05719 (BRITISH BIOTECHNOLOGY LTD) 31 May 1990 see the whole document -----	1-15,18

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 May 1996

Date of mailing of the international search report

04.06.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goetz, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/US 96/02679

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP-A-606046	13-07-94	US-A-	5455258	03-10-95
		AU-B-	5265593	04-05-95
		CA-A-	2112779	07-07-94
		FI-A-	940012	07-07-94
		HU-A-	70536	30-10-95
		JP-A-	6256293	13-09-94
		NO-A-	940038	07-07-94
		NZ-A-	250517	26-10-95
		US-A-	5506242	09-04-96
		ZA-A-	9400048	11-08-94

WO-A-9005719	31-05-90	AU-B-	644064	02-12-93
		AU-B-	4800390	12-06-90
		CA-A-	2003718	23-05-90
		DE-D-	68914687	19-05-94
		DE-T-	68914687	08-09-94
		EP-A-	0446267	18-09-91
		ES-T-	2055409	16-08-94
		JP-T-	4502008	09-04-92
		NO-B-	177701	31-07-95
		US-A-	5310763	10-05-94
US-A-	5240958	31-08-93		

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	F I		
A 6 1 K 31/40	ADU	A 6 1 K 31/40	ADU	
31/44	ABN	31/44	ABN	
31/445	ABG	31/445	ABG	
31/495	ADS	31/495	ADS	
31/535	AED	31/535	AED	
C 0 7 D 213/75		C 0 7 D 213/75		
295/18		295/18		Z
				A
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, S Z, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, I S, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, S D, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN				